

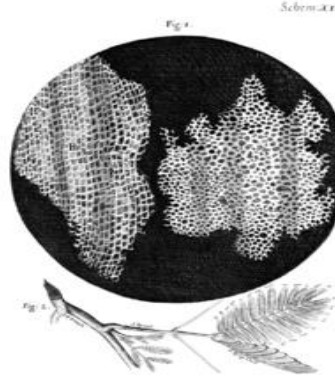
♦ 1^{er} Chapitre : Classification des êtres vivants

Introduction :

L'unité vivante fondamentale des être vivants est la **cellule** nommée par le microscopiste R. Hooke en travaillant sur des fragments de végétaux (Micrographie, 1665).



Microscope composé utilisé par **Robert. Hooke**, vers **1665**. Noter le système d'éclairage des préparations à gauche de l'appareil éclairage par dessus, et non pas en transmission.



Dessin d'une Coupes longitudinale et transversale effectuées dans du liège et dessinées par **HOOKE** ; seules les parois des cellules mortes ont été observées.

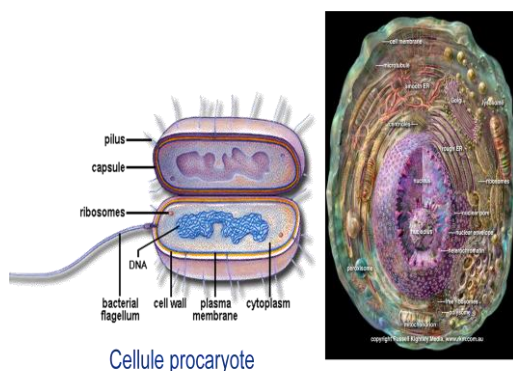
C'est qu'en 1839 que d'autres chercheurs expriment l'idée que tous les animaux et toutes les plantes sont des assemblages de cellule :

- Cellule du **règne animal**
- Cellule du **règne végétal**

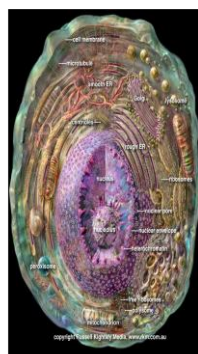
1- classement des cellules :

Au microscope on distingue **2 types** de cellules

- procaryote** (sans noyau),
 - eucaryote** (avec noyau)
- pro=Faux
Eu= Vrai
Caryote = noyau



Cellule procaryote



Cellule eucaryote

On reconnaît deux grands types de cellules:

- Cellules **procaryotes** (= bactéries)
- Cellules **eucaryotes** (= toutes les autres cellules)

Cellules procaryotes:

- 1 à 3 μm en général
- pas d'organites présents (sauf **ribosomes**)
- matériel génétique non enfermé dans un noyau délimité
- tous unicellulaires



Cellules eucaryotes

- 10 à 100 μm en général
- Nombreux **organites internes** faits de membranes.
- Matériel génétique délimité par une membrane = noyau

1 μm = 1/1000 mm

- Un **3^{ème}** organisme nommé **virus** appartient aux groupes des **acaryotes** ce sont des **parasites obligatoire** d'organismes cellulaires.
- Les **eucaryotes** sont des formes généralement **pluricellulaires** (30.000 espèces unicellulaires et 2.10^6 espèces pluricellulaires), l'**information génétique** est portée par plusieurs **ADN** (chromosome) situés dans le **noyau** et séparés du cytoplasme par l'enveloppe nucléaire

- Les **procaryotes** sont des formes **unicellulaires** (4000 espèces) l'information génétique est portée par un **ADN baignant** dans le **cytoplasme**, **Exp** : bactérie et algues bleues (cyanobactéries)
- chez les **virus** l'information génétique est portée par un **ADN** ou un **ARN**

2-Classement des êtres vivants :

a-Unicellulaires ou **protistes** peuvent se subdiviser en :

-**Protophytes** (règne **végétal**) : capable d'effectuer la synthèse de leur constituants organiques à partir d'éléments minéraux, on parle d'espèce **autotrophe**, **auto** = se nourrit lui même en réalisant la photosynthèse.

CO₂ + lumière → matière organique, **Exp** : glucose

-**Protozoaires** (règne **animal**) : incapable d'effectuer une telle synthèse et qui ont par conséquent besoin de composés organiques on dit qu'ils sont **hétérotrophes**, **hétéro** = se nourrit d'autrui

b- Pluricellulaires

-**Métaphytes** (règne **végétal**) : capable d'effectuer la synthèse de leur constituant organique à partir d'éléments minéraux, on parle d'espèce **autotrophe**

-**Métazoaires** (règne **animal**) : incapable d'effectuer une telle synthèse et qui ont par conséquent besoin de composés organique on dit qu'ils sont **hétérotrophe**

3-Constituants cellulaires :

Membrane plasmique + **Cytoplasme** :

-**Noyau** : contient l'acide desoxyribonucléique (**ADN**) stoquant l'information génétique, cette information est transmise au cytoplasme sous forme d'acide ribonucléique (**ARN**)

-**Nucléol** : situé dans le **noyau**, lieu de **synthèse** de **ribosome** (**Exp ARNr**)

- **Hyaloplasme** : **Cytosquelette** + **Cytosol (Gel)** : liquide dans le quel **baigne** tous les organites

***Compartiment non membranaire :**

-Eléments constitutifs du **cytosquelette** (microfilaments, microtubules, filaments intermédiaires)

-**Ribosomes** non liés aux membranes

-**Inclusions** non limitées par une **membrane** **Exp** inclusion lipidique, particule de glycogène

-Siège de plusieurs réactions **métaboliques**

***Compartiment membranaire :**

-**REL** (réticulum endoplasmique lisse) lieu de **synthèse des lipides**.

-**REG** (réticulum endoplasmique granulaire) sa membrane est **recouverte de polysomes** (amas de ribosome), il intervient dans la synthèse protéique.

-**Appareil de Golgi** : formé par plusieurs saccules ou **dictyosomes**, c'est le lieu de **synthèse** et **modification** des glucides et des protéines.

-**Enveloppe nucléaire** : zone différenciée du **réticulum endoplasmique**.

-**Lysosome** : vésicules contenant des **enzymes lytiques**.

-**Endosome** : vésicules contenant des constituants **exogènes**.

-**Chondriome** : ensemble de **mitochondrie**, rôle dans la **respiration cellulaire** et **production d'énergie**

-**Péroxyosome** : contenant des enzymes d'oxydoréduction produisant de l'**eau oxygénée** (O²H²)

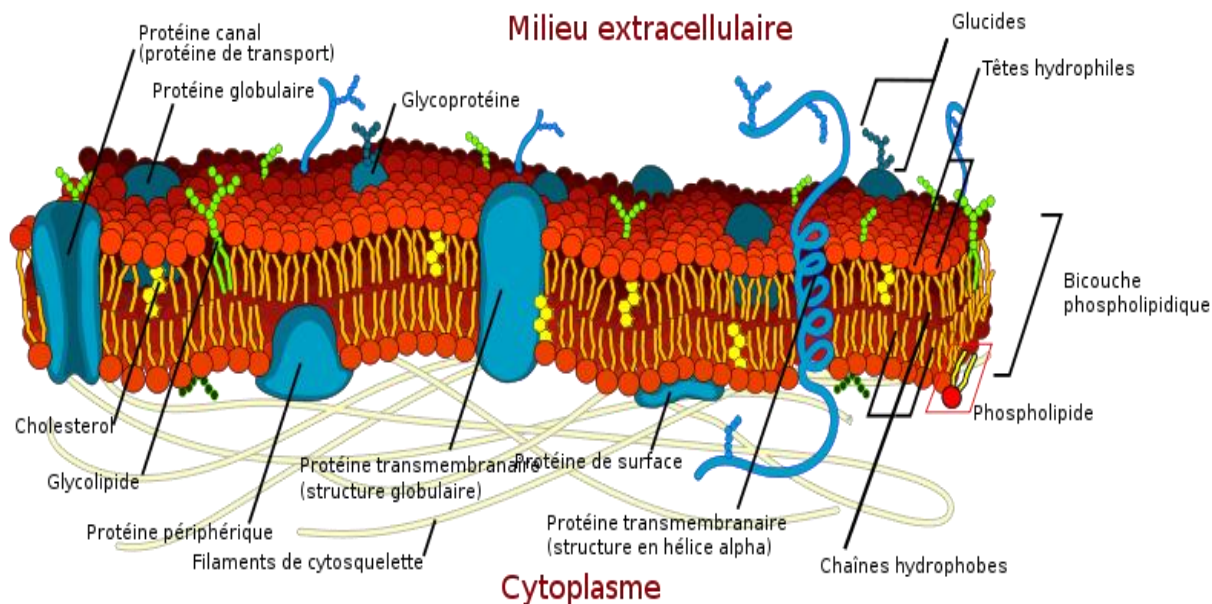
♦ 2^{ème} Chapitre : BIOMEMBRANES

I- Définition des biomembranes :

Les **biomembranes** regroupent la **membrane plasmique** et les **membranes intracellulaires** telle que la membrane des lysosomes, du REL, du REG, de l'appareil de Golgi....ext. Elles permettent la **coexistence** de compartiments de composition chimique et de fonctions différentes et règlent les échanges entre ces compartiments.

II- Propriétés générales des biomembranes :

1- Double feuillet lipido-proteique : Toutes les **biomembranes** sont des complexes **lipido-proteique**, elles sont formées d'un double feuillet de **phospholipides** et de **glycolipides** dans lequel on trouve des protéines très variées. Les **phospholipides** sont dérivés du **phosphoglycérol** ou de la **phosphosphingosine** alors que les **glycolipides** sont tous dérivés de la **sphingosine**.



2- Perméabilité sélective : Les **biomembranes** sont **perméables** à **l'eau**, aux **électrolytes** et à un grand nombre de molécules organiques. La perméabilité est sélective et **différente** pour les deux faces d'une même biomembrane. D'autre part, chaque type de **membrane** est **doué** d'une **perméabilité sélective** qui lui est **propre**.

3- Composition moléculaire spécifique : Certaines **activités enzymatiques** sont **propres** à des catégories de membranes et qui sont utilisés comme des marqueurs au **cours de l'isolement** et de **purification des organites** et de **leurs constituants**

glucose-6-phosphatase	—————>	membrane du réseau endoplasmique
galactosyltransférase	—————>	membrane golgiennes
monoamineoxydase	—————>	membrane mitochondriales externes
cytochromoxydase	—————>	membrane mitochondriales internes
5'-nucléotidase	—————>	membrane plasmique

III- Structure moléculaire de la membrane plasmique (schéma) :

C'est une membrane continue qui existe à la surface de toutes les cellules. Elle sépare le milieu externe du **cytoplasme**. Elle présente deux faces, une face **exoplasmique** et une face **protoplasmique**. Au microscope électronique à transmission elle apparaît comme une structure tripartite de 75 Å d'épaisseur. Au microscope à balayage et grâce à la technique de cryodécapage on a mis en évidence des protéines membranaires.

IV- composition chimique :

Le matériel utilisé est généralement les hématies qui sont des cellules **dépourvues** de noyau et d'organites, leurs **membranes** sont donc **facile à isoler**.

A- Analyse chimique :

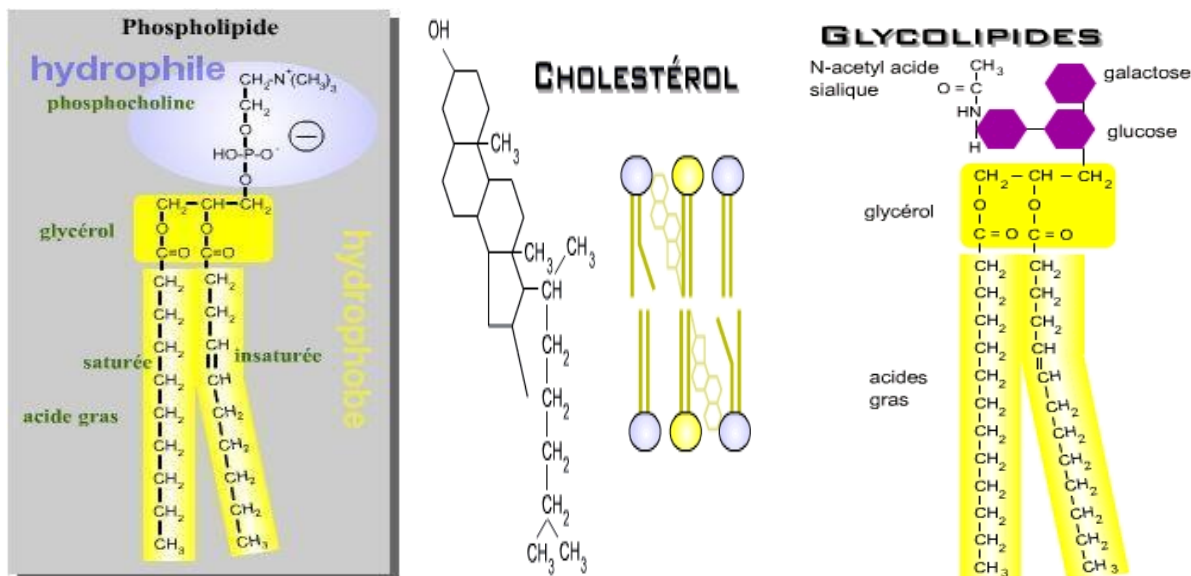
La **membrane plasmique** des globules rouges est formée de **40%** de **lipides** et de **60 %** de **protéines**.

1- Les lipides : structure de base de toutes les membranes biologiques, ce sont des **molécules amphiphiles** : extrémité **hydrophile** (polaire), et extrémité **hydrophobe** (apolaire). On trouve **3** sortes de **lipides** :

a- Phospholipides : représentent 55% des lipides (Exp, phosphatidylcholine, phosphatidylsérine et phosphatidyléthanolamine), organisés en **bicouche**. Ils possèdent une tête **hydrophile** constituée de **glycérol**, **phosphate**, un composé (choline, sérine ou éthanolamine) et une queue **hydrophobe** formée de 2 chaînes d'acide gras (AG) qui estérifient 2 groupements alcool du glycérol.

b- Cholestérol (25%) : Présent sous forme libre, possèdent également un pôle **hydrophile** et un pôle **hydrophobe**.

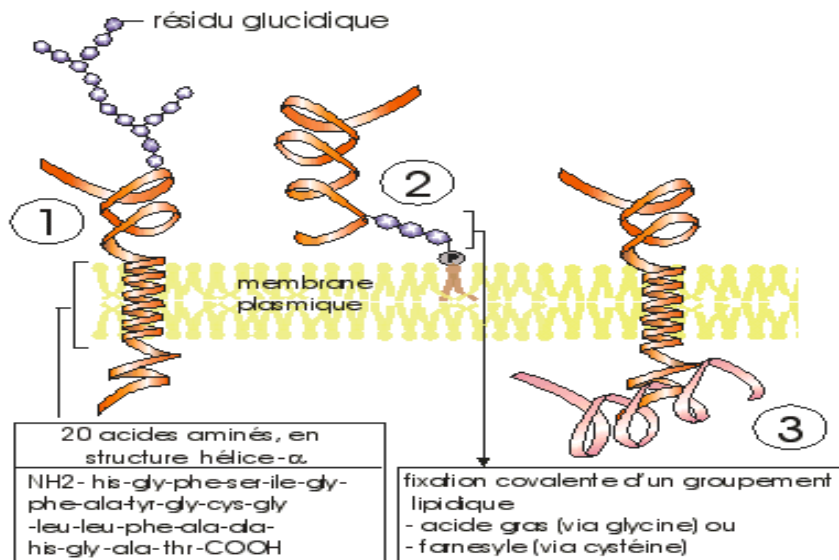
c- Glycolipide (20%) : Ce sont des **phospholipides liés** du côté exoplasmique à des chaînes **glucidiques**.



2- Protéines : on distingue **2** grands groupes :

a- Protéines périphériques ou extrinsèques : ce sont des protéines **hydrophiles**, faiblement liées à la **membrane plasmique**, on les retrouve aussi bien du côté **extracellulaire** que du côté **hyaloplasmique**, Exp : la spectrine et l'actine situées du côté hyaloplasmique et la fibronectine, la laminine sont du côté extracellulaire.

b- Protéines intégrées ou intrinsèques : Protéines **transmembranaires**, intégrées dans la bicouche lipidique, possèdent 3 domaines, un domaine extracellulaire hydrophile, un transmembranaire hydrophobe et un domaine cytoplasmique hydrophile. D'autres protéines sont intégrées partiellement dans la membrane.

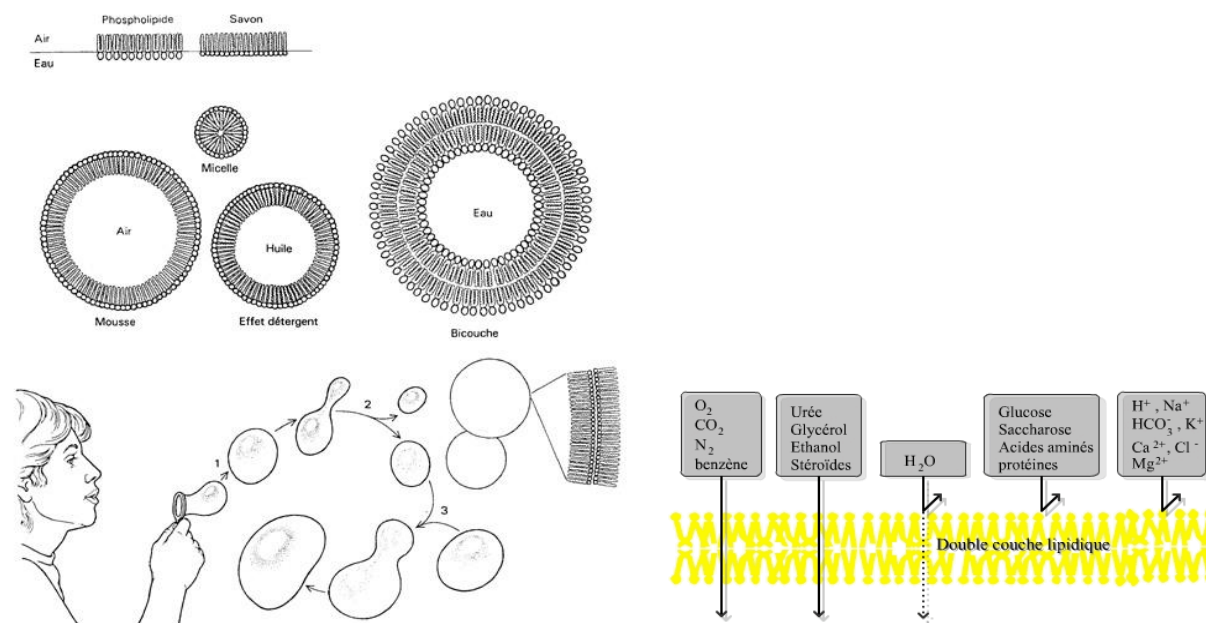


3- Les glucides : certaines protéines périphériques exoplasmiques ou intégrées portent des chaînes polysaccharidiques (glycoprotéines), certains lipides possèdent également des chaînes polysaccharidiques (glycolipides). Ces chaînes forment du côté exoplasmique, un revêtement fibreux appelé **glycocalyx** ou **cell-coat** (asymétrie de la membrane).

B- Propriétés et fonctions des molécules membranaires :

1-Les lipides :

a- auto-assemblage : la bipolarité leur permet de former spontanément une bicouche (H₂O phospholipides → bicouche)



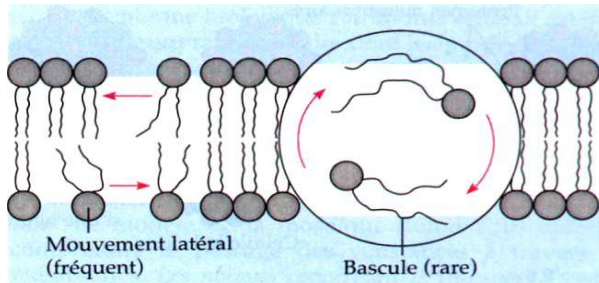
Le **savon**, autre type moléculaire **amphipathique** ou **amphiphile**, constitue un bon exemple comparatif du comportement des **phospholipides**.

Trois types de structure peuvent se former : des **monocouches** se formant à l'interface eau-air, des **micelles**, petites sphères pouvant emprisonner de l'air (bulles de mousse) ou un lipide (on capture et on inclut les graisses dans des micelles de savon lorsqu'on se lave les mains), ou encore des **bicouches**, **liposome**. Une bicouche au sein de laquelle les molécules sont orientées en tête-bêche, permettra donc de séparer deux liquides aqueux ou deux liquides gras.

b- asymétrie : la nature des lipides varie d'un feuillet à l'autre, exp. les **glycolipides** se trouvent uniquement sur le **feuillet externe**.

c- fluidité : phénomène étudié grâce à des **vésicules lipidiques** artificielles. Les techniques de **fluorescence** ont permis d'observer 3 mouvements :

- * **diffusion** latérale (fréquent)
- * **rotation** sur place (fréquent)
- * **mouvement** de bascule ou **flip-flop** (changement de feuillet, mouvement rare).



→
 $v \sim 2 \mu\text{m} / \text{s}$

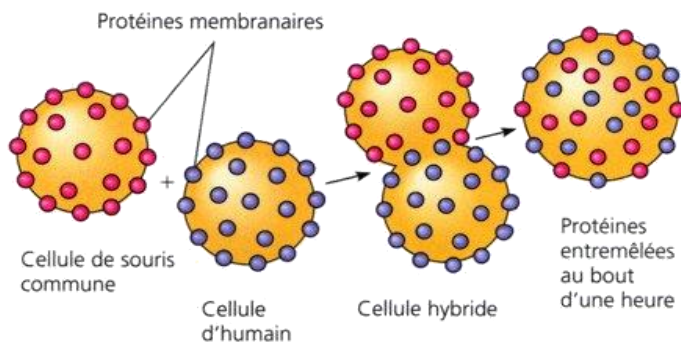
Si une molécule de phospholipide avait la taille d'une balle de ping-pong (environ 10 millions de fois plus gros), la vitesse serait de 20 m/s soit environ 70Km/h. À cette échelle, une cellule aurait un diamètre d'environ 200 m.

Un phospholipide donné change de position avec un autre plus de 10 millions de fois par seconde. Il ne bascule d'une couche à l'autre qu'environ une fois par mois.

- ✓ 3 facteurs **influencent** sur la **fluidité** de la bicouche :
- La **température** : son **augmentation** entraîne l'accélération des mouvements
 - Le **cholestérol** : **diminue** la fluidité membranaire (rigidifie la membrane).
 - Les **AG insaturés** : plus leur % augmente plus la fluidité membranaire est **élevée**.

2- Les protéines :

- protéine de **structure**
 - protéine d'**adhérence**
 - **asymétrie** : % des protéines est différent d'un feuillet à l'autre
 - rôle d'**enzymes**
 - rôle dans le **transport** des molécules
 - rôle de **récepteur** d'information
 - présentent une fluidité : * pas de flip- flop, * mouvement de rotation rare, * mouvement latéral fréquent.
- Ces **mouvements** sont mis en évidence par plusieurs **techniques** : techniques d'**immunofluorescence** et **variation** du pH.

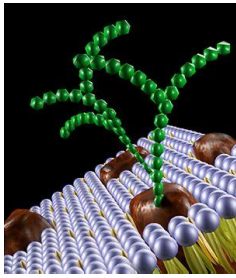


Expérience démontrant la mobilité des protéines de la membrane.

3- Les glucides : sous forme de chaînes **polysaccharidiques** formant le **glycocalix**

Il joue plusieurs **rôles** :

- la **charge** de la surface cellulaire est **négative** et elle est due à l'**acide sialique** (composant du cell coat)
- rôle de **protection** contre les variations brusques du milieu extracellulaire, exp protection contre les enzymes digestives.
- rôle de **filtre** en faisant le tri des molécules qui doivent pénétrer dans la cellule
- rôle dans la **digestion**.
- **reconnaissance** cellulaire grâce à la présence d'**antigène** de surface
- rôle dans l'**adhésivité** cellulaire.



Chaînes de glucides souvent attachées aux lipides (glycolipides) ou aux protéines (glycoprotéines)

Ces chaînes de glucides sont faites de divers monosaccharides. Elles sont très variables d'un individu à l'autre.

Les groupes sanguins (système ABO) sont déterminés par 3 glycoprotéines, glycoprotéines A, B et O, qui diffèrent l'une de l'autre par la composition de leurs chaînes de glucides.

L'ensemble des données précédentes a conduit au concept de modèle en mosaïque fluide asymétrique de la structure membranaire.

Remarque : les structures additionnelles de la membrane sont le cell-coat et le feutrage microfilamentaire ce dernier se forme lorsque les protéines périphériques hyaloplasmiques (exp. La spectrine, l'adducine) adhèrent aux éléments du cytosquelette (microfilaments, filaments intermédiaires et microtubules)

V- Biogenèse et renouvellement de la membrane plasmique :

1- définition :

C'est le renouvellement de la membrane plasmique, phénomène permanent appelé également turn-over. Au cours de ce phénomène l'apport de membrane néosynthétisée compense la perte de membrane par endocytose et/ou par phagocytose, la taille ou la surface de la cellule reste ainsi stable. Exp. chaque heure les macrophages perdent 50% de leur surface, les fibroblastes 20%.

2- mise en évidence :

Grâce aux techniques utilisant des précurseurs radioactifs on a pu évaluer la vitesse de renouvellement et la demi-vie des constituants membranaires. La demi-vie est le temps au bout duquel 50% de ces constituants sont renouvelés, exp. ½ vie des glycoprotéines environ 2 à 3 jours, les lipides de 3 à 5 jours.

3- lieu de synthèse :

La biosynthèse et renouvellement de la membrane fait intervenir le cytosol et le système endomembranaire. Les protéines périphériques internes sont produites dans le cytosol au niveau des ribosomes non liés aux membranes du RE, le cholestérol est également synthétisé dans le cytosol puis intégré dans la membrane. Dans le système endomembranaire on a la synthèse des phospholipides de la bicouche et la plupart des glycoprotéines telle que les protéines intégrées et les protéines périphériques extracellulaires, ils sont transférés jusqu'à la membrane plasmique par des vésicules puis insérés dans la membrane par exocytose.

VI- Rôle physiologique de la membrane plasmique :

- Echange avec le milieu extracellulaire = transport membranaire
- Adhésion et reconnaissance cellulaire
- Transmission des informations = communication cellulaire (hormones, neurotransmetteurs)

1^{er} rôle : Transport membranaire :

Le transfert des molécules entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire se fait dans les deux sens

- * sans déformation de la membrane
- * avec déformation de la membrane

A- Les échanges membranaires sans déformation de la membrane plasmique :

Il se fait à travers les constituants membranaires (lipides, protéines) et sans intervention du cytosquelette

♦ 2 critères de classification des transports membranaires :

a- consommation d'énergie ou non

* transport sans énergie → t. passif

* transport avec énergie → t. actif

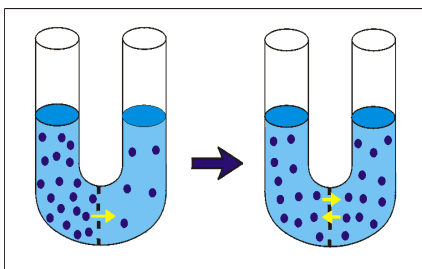
b- la présence ou non d'une perméase (protéines intrinsèque de la membrane plasmique) ou groupe de protéines responsable du transport

* t. sans perméase → diffusion simple

* t. avec perméase → t. facilité

1- transport passif :

Ce transport se fait dans les deux sens, selon un gradient de concentration (du milieu le + concentré vers le milieu le – concentré) et ne consomme pas d'énergie

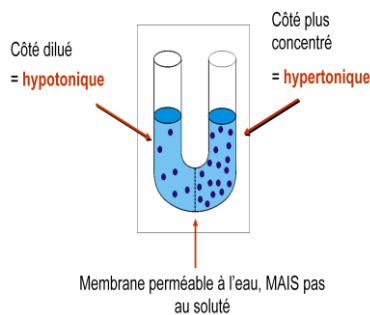


Une substance diffuse suivant son gradient de concentration : de la zone la plus concentrée à la zone qui l'est moins.

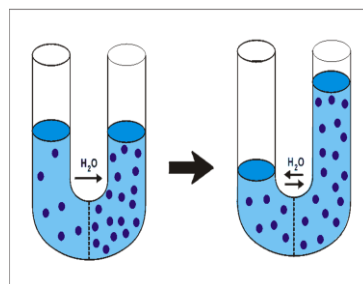
a- Diffusion simple :

Elle intéresse les molécules non chargées (non électrolytes) et suffisamment petites. La diffusion simple est générale pour l'eau (phénomène d'osmose) dont le coefficient de perméabilité est l'un des plus élevés.

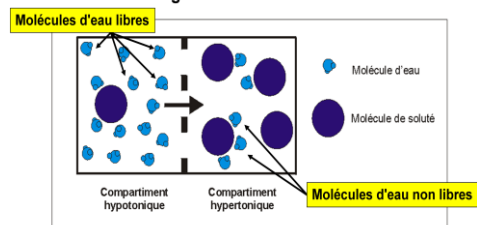
Osmose



L'eau se déplace du côté hypotonique (dilué) au côté hypertonique (concentré en soluté)



L'osmose, c'est l'eau qui se déplace en suivant son gradient de concentration

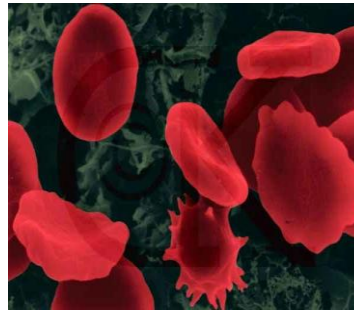
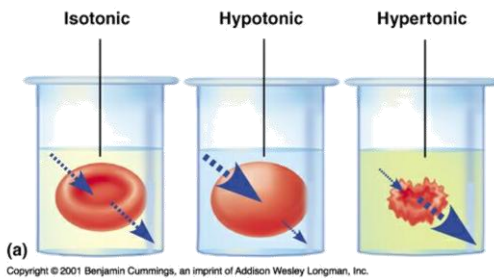


Les molécules de soluté diminuent le nombre de molécules d'eau qui sont libres de se déplacer. L'eau se déplace de là où les molécules libres sont abondantes à là où il y en a moins.

- Hématies placées dans un milieu isotonique (NaCl = 0.9%) ----- volume constant
- Hématies placées dans un milieu hypotonique (NaCl < 0.9%) ---- augmente du volume (hémolyse)
- Hématies placées dans un milieu hypertonique (NaCl > 0.9%) ----- diminue de volume (plasmolyse)

Globules rouges en milieu:

- Isotonique
- Hypotonique
- Hypertonique

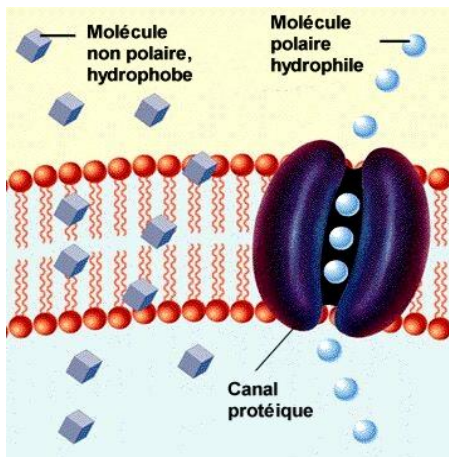


Globules rouges en milieu hypertonique

- La **diffusion simple** est en fonction :
 - * de la **liposolubilité**, les substances liposolubles (alcools, aldéhydes, cétones, anesthésiques) pénètrent plus facilement.
 - * de la solubilité à l'eau, les substances **hydrosolubles** (méthanol, éthanol, urée, O₂, Co₂ ...ext.) traversent la membrane en même temps que l'eau.
- La diffusion simple existe dans toutes les cellules mais se trouve **amplifiée** dans les cellules spécialisées dans la fonction d'absorption.
 - la cellule rénale présente à sa base des invaginations
 - la cellule intestinale présente à sa surface des microvillosités

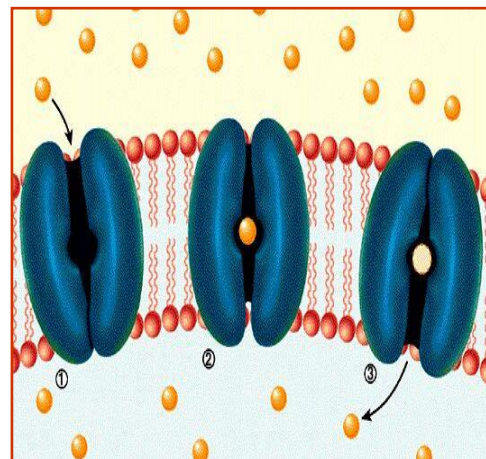
b- Diffusion facilitée :

Elle implique l'intervention directe d'une protéine de transport membranaire qui peut être une protéine porteuse ou un canal protéique.



Donc, ce n'est pas n'importe quelle substance qui peut traverser la membrane = **perméabilité sélective**.

N.B. Ces canaux sont généralement spécifiques : une seule substance bien précise peut les traverser et aucune autre.



b1- transport de l'eau :

L'eau peut passer grâce à des **aquaporines**, c'est un système de pores temporaire permettant l'entrée ou sortie d'eau selon les lois d'osmose.

*** Quelques aquaporines :**

Protéine	Activité identifiée	Espèces exclues	Inhibition par les sels de mercure	Localisation principale
AQP0	Canal hydrique			Œil
AQP1	Canal hydrique (polyols à 3C)	Ions, urée, polyols à 4C	oui (sur Cys189)	Erythrocytes (groupe sanguin 015 Colton), rein, œil, cerveau (plexus choroïde), cœur, poumon, etc
AQP2	Canal hydrique	Urée	oui	Rein (tube collecteur)
AQP3	Canal hydrique (glycérol, urée)	acides aminés, ions, sucres	oui	Erythrocytes (groupe sanguin 029 GIL), rein, appareil gastro-intestinal, poumon, vessie
AQP4	Canal hydrique	Ions, urée, glycérol	non	Cerveau, œil, rein, poumon, intestin
AQP5	Canal hydrique			Glandes lacrymales et salivaires
alpha-TIP	Canal hydrique	ions		Vacuoles des graines

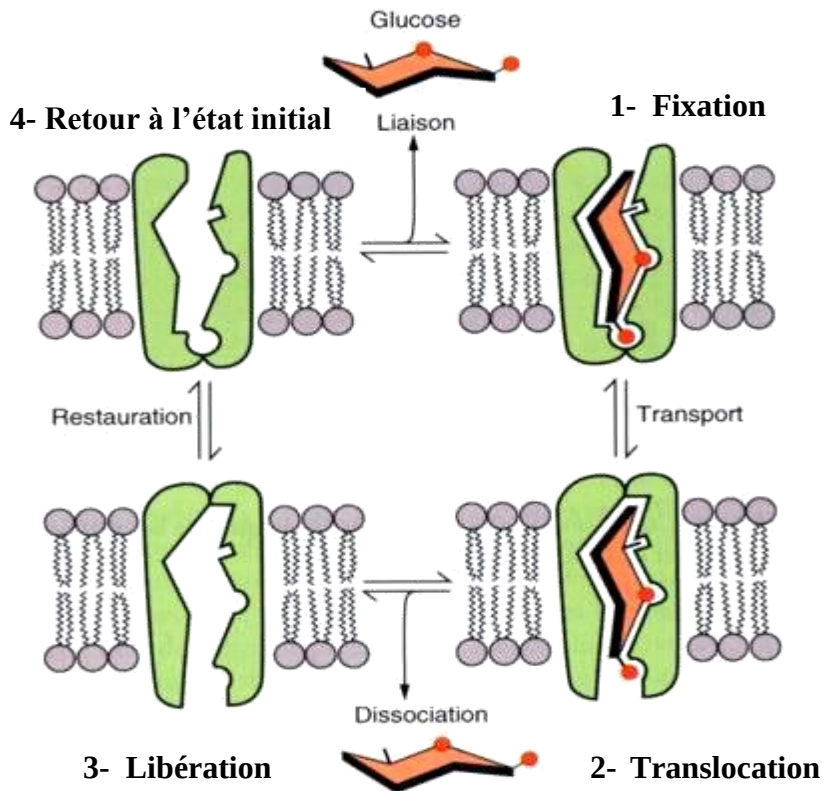
- On a remarqué au niveau de la vessie :
 - à l'état de repos (avant stimulation par l'**ADH** ou vasopressine) : la **réabsorption urinaire** est faible
 - à l'état d'activité (après stimulation par **ADH**) : la réabsorption de l'eau urinaire est importante
- En effet le **cryodécapage** montre qu'au repos, les protéines intégrées de la membrane plasmique sont dispersées et qu'en activités les protéines sont rassemblées et semblent former un canal ou un port qui permet le transport de l'eau.

b2- transport des molécules non électrolytiques :

Il intéresse les molécules **non chargées** Exp. les sucres et les A.A .

*** transport du glucose dans les GR :**

- Cette substance est peu **liposoluble**, pénètre cependant très rapidement dans la cellule dans le sens du **gradient** de concentration, en effet le glucose traverse la membrane plasmique combiné a une protéine membranaire spécifique.
- Ce transport présente un phénomène de **saturation** pour des concentrations élevées de **substrat** et se caractérise par une haute spécificité de substrat seule quelques molécules de structure voisines peuvent se comporter comme inhibiteur par **compétition**.
- On admet généralement que la diffusion facilite implique les 4 étapes suivantes.
 - 1 – **fixation** du glucose du côté externe et formation d'un complexe glucose- perméase.
 - 2 – **translocation** du complexe dans la bicouche lipidique.
 - 3 – **dissociation** du complexe et libération du glucose dans le cytoplasme.
 - 4 – **retour** à l'état initial
- La nature du complexe formé est mal connue, il pourrait s'agir d'une liaison **covalente** entre le substrat et son transporteur ce qui impliquerait une activité de type enzymatique d'où le nom de perméase donnée au transporteur.
- La translocation pourrait résulter d'une rotation ou d'une simple diffusion du complexe protéine intégrée – molécule transportée a travers la phase lipidique.
- Ou au contraire être dû a une modification de structure de la protéine intégrée qui entraînerait le déplacement de la molécule transportée a travers le membrane.

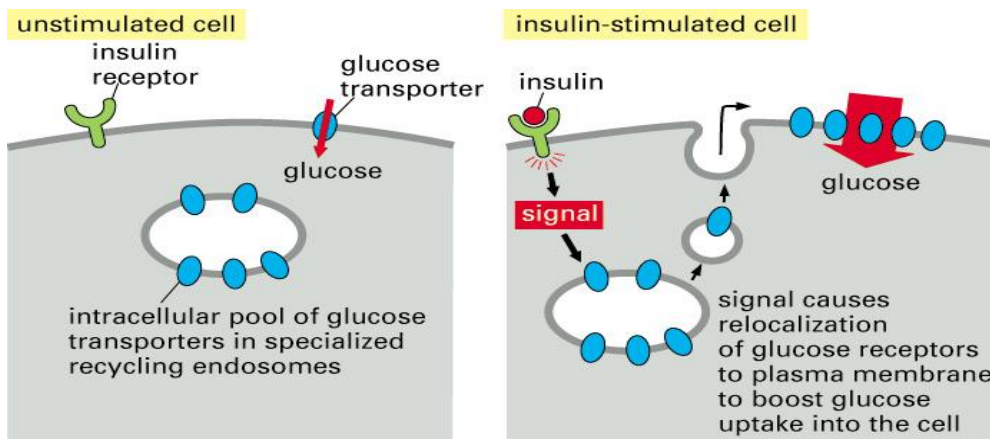


Diffusion facilitée. Modèle schématique de la diffusion facilitée du glucose, un transporteur dont la conformation expose alternativement le site de liaison au glucose soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de la membrane (D'après S.A Balwin et G.G. Lienhard, Trends in Biochem. Sci. 6 :210, 1981.)

*** Transport du glucose dans les adipocytes :**

Il est soumis à un **contrôle hormonal**, les étapes sont les suivantes :

- 1 – **fixation** de l'insuline sur les récepteurs membranaire
- 2 – **transmission** du message hormonal à l'intérieur de la cellule
- 3 – **translocation** des transporteurs du glucose vers la membrane plasmique (par **exocytose**)
- 4 – **fixation** du glucose sur son récepteur
- 5 – **libération** du glucose dans le **cytosol**
- 6 – les transporteurs sont récupérés par **endocytose** à la fin de la stimulation



B3- transport des électrolytes :

Dans toutes les cellules, la concentration ionique intracellulaire est différente de celle du milieu extracellulaire. En effet le milieu extracellulaire est très riche en Na⁺, Cl⁻ et pauvre en K⁺, par contre le liquide intracellulaire est très riche en K⁺ et en anions organiques (qui ne traversent pas la membrane plasmique) et il est pauvre en Na⁺, Cl⁻ pourtant on trouve un équilibre appelé “**équilibre de Donnan**”, cet équilibre est réalisé lorsque :

- le produit des concentrations des ions est le même de part et d’autres de la membrane plasmique
 $[Na^+]^2 [Cl^-] = [Na^+]^2 [Cl^-]^2$
- la neutralité électrique de chaque compartiment est maintenue (autant de charge + et de charge – dans chaque compartiment)

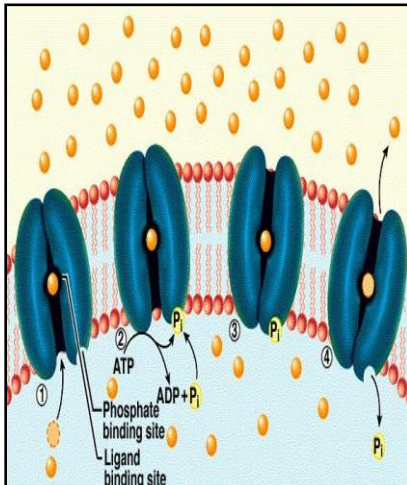
Il existe deux types de canaux ioniques permettant des échange très rapides selon le gradient de []:

- canaux ioniques **potentiels dépendants** ou **voltages** dépendants
- canaux ioniques **ligands** dépendants

2- Transport actif :

particulièrement étudié dans le cas des mouvements du Na⁺ et du k⁺

- ne déforme pas la membrane plasmique
- s’effectue contre le gradient de concentration
- impose une dépense d’énergie



Transport actif permet aux cellules de conserver un milieu intérieur **différent** du milieu extérieur:

Près de 40% de l’énergie dépensée chaque jour sert à faire du transport actif.

Na ⁺	142 mEq/L
K ⁺	5 mEq/L
Ca ⁺⁺	5 mEq/L
Mg ⁺⁺	3 mEq/L
Cl ⁻	103 mEq/L
HCO ₃ ⁻	28 mEq/L
Phosphates	4 mEq/L
SO ₄ ⁺⁺	1 mEq/L
Glucose	90 mgm %
Acides aminés	30 mgm %
Cholestérol	0,5 gm %
Phospholipides	
Graisses neutres	

pH 7,4

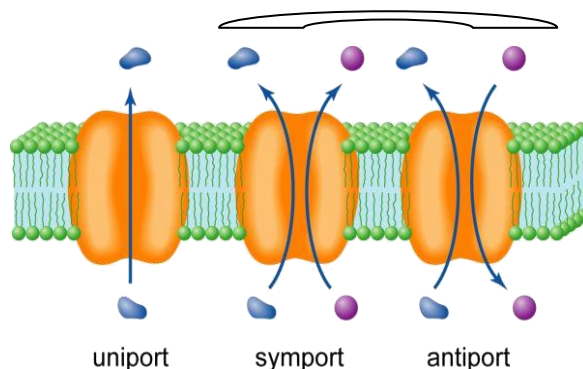
FLUIDES EXTRACELLULAIRES

10 mEq/L
141 mEq/L
< 1 mEq/L
58 mEq/L
4 mEq/L
10 mEq/L
75 mEq/L
2 mEq/L
0 à 20 mgm %
200 mgm %
2 à 95 gm %
7,1
FLUIDES INTRACELLULAIRES

a- Cotransport :

- ce transport concerne les molécules (aa ou sucre)/ions ou ions/ions qui se déplacent dans le même sens (**symport**) ou dans le sens opposé (**antiport**)
- il se fait grâce à une protéine membranaire qui possède des sites de fixations des molécules et des ions à transporter.

- ce transport nécessite l’énergie fournie par l’hydrolyse de l’ATP (exp pompe Na⁺/K⁺)
- il est couplé directement avec un flux d’ions qui suit directement un gradient électrochimique

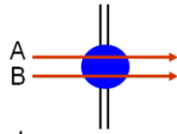


a1 - Transport du glucose et du Na⁺ : **Cotransport symport**

Dans les cellules **rénales** ou **intestinales** le D glucose et le Na⁺ sont transportés ensemble à l’intérieur de la

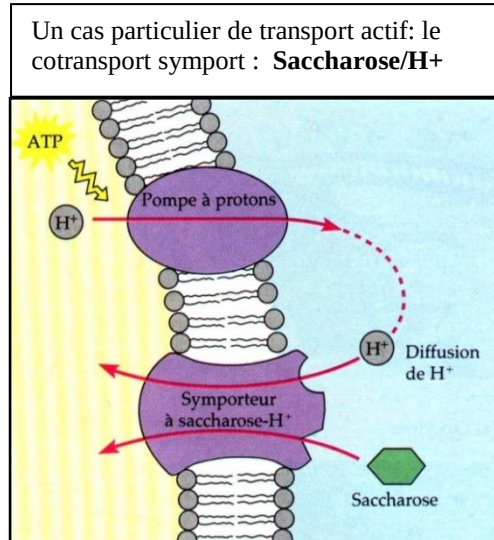
cellule grâce à une protéine dite **cotransporteur sucre/ion** qui possède un site de fixation pour le D **glucose** et un autre pour le **Na⁺**, le glucose sort ensuite de la cellule selon un processus de diffusion facilité. La sortie de **Na⁺** est **couplée** à l'entrée de **K⁺** selon un processus de transport actif (voir après).

• Symport :



Un ion (Na⁺ en général) diffuse en suivant son gradient de concentration. Cette diffusion permet à une substance de traverser en même temps **CONTRE** son gradient de concentration.

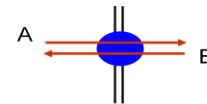
- Pompe à Na⁺ / glucose (cellules de l'intestin)
Le Na⁺ traverse en suivant son gradient de concentration et le glucose le suit **CONTRE** son propre gradient.
- Pompe Na⁺ / ac. aminés dans les reins
- Pompe Na⁺ / Iode dans la glande thyroïde



a2- Transport de Ca⁺⁺ : Cotransport antiport

Dans les cellules **cardiaques** l'entrée de **Na⁺⁺** est **couplée** à la sortie de **Ca⁺⁺**. Ce système diminue la concentration intracellulaire du Ca⁺⁺ ce qui entraîne la diminution des contractions cardiaques.

• Antiport



Un ion (Na⁺ en général) diffuse en suivant son gradient de concentration ou par transport actif. Ce déplacement permet à une substance de traverser en sens inverse **CONTRE** son gradient de concentration.

- **Pompe Na⁺ / Mg⁺⁺** : la diffusion du Na⁺ dans la cellule permet l'expulsion du Mg⁺⁺ contre son gradient.
- **Pompe Na⁺ / K⁺** : le transport actif du Na⁺ dans une direction permet le transport du K⁺ dans l'autre.

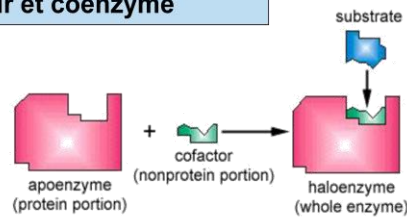
b– Pompe Na⁺/K⁺ :

b1- Propriétés de la pompe : C'est une protéine qui assure le transport **couplé** des ions **sodique** et **potassique**, l'**exportation** de **3 Na⁺** correspondant à l'**importation** de **2 K⁺**. Cette Na/K ATPase est une protéine **intrinsèque** de la membrane plasmique, formée de 2 grandes sous unités α (S/U α) et 2 petites S/U β . Ce sont les S/U α qui **comportent** les sites de fixation spécifique de Na⁺, de K⁺, et de l'ATP.

b2- Fonctionnement :

- **Phosphorylation** de la protéine à partir de l'ATP. Cette étape **dépend** de la présence d'un **cofacteur** Mg²⁺
- cette **phosphorylation** entraîne le transfert du Na⁺ à l'extérieur de la cellule.
- l'enzyme **phosphorylée** fixe par la suite 2 molécules de K⁺
- la **déphosphorylation** entraîne la libération du K⁺ à l'intérieur de la cellule.

Cofacteur et coenzyme



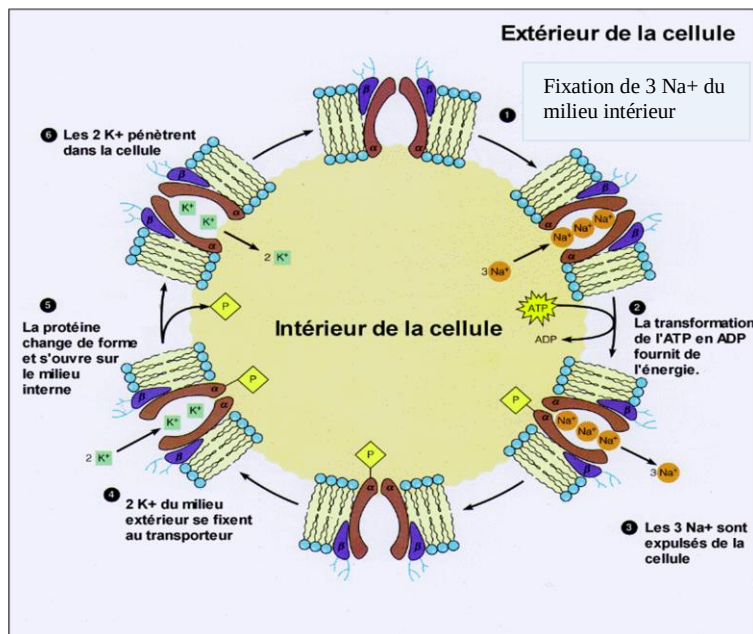
Cofacteur = petite molécule se fixant sur le site actif. Sans le cofacteur, le site actif est inactif.

Beaucoup de cofacteurs sont des ions métalliques (Cu, Zn, Mn, etc.)

Certains sont de petites molécules organiques (par rapport à la taille de l'enzyme); on les appelle alors **coenzymes**.

Beaucoup de vitamines sont des coenzymes (ou sont des précurseurs de coenzymes)

La pompe à sodium / potassium



Il y a aussi des pompes à K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, H⁺

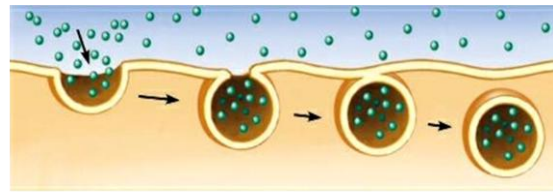
Parmi les inhibiteurs de cette ATPase on note les glucosides, exp l'ouabaine qui entre en compétition au niveau des sites de fixation de K⁺. Ces drogues présentent un grand intérêt clinique puisqu'elles sont utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en augmentant les contractions cardiaques.

ATPase Na⁺/K⁺ inhibée → ↑[Na⁺] intracellulaire; inhibition du cotransport antiport Na⁺/Ca⁺⁺ → ↑Ca⁺⁺ intracellulaire → des contractions musculaires

B– Transport avec **déformation** de la membrane plasmique = transport **cytotique** :

1- Phénomène d'**endocytose** ou **internalisation**

a- Définition : processus d'échange impliquant un encerclement du matériel à transporter par une **invagination** de la membrane plasmique. Ce phénomène nécessite l'intervention du cytosquelette et consomme de l'**énergie**.



Endocytose

b- Différents types d'endocytose :

Il existe plusieurs types d'endocytose :

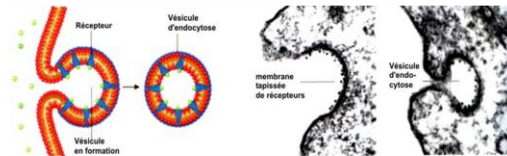
b1-Pinocytose : c'est l'endocytose d'un faible volume du liquide extra cellulaire et de particules de très petites tailles, ce phénomène se produit continuellement à la surface des cellules.

Les étapes sont les suivantes :

- Les particules sont piégées à la surface de la cellule (glycocalyx).
- La membrane s'invagine
- formation et détachement de la vésicule de pinocytose

Cas particulier d'endocytose :

- **Pinocytose** = endocytose d'une petite gouttelette du milieu extérieur : non spécifique
- **Endocytose par récepteurs interposés** : très spécifique

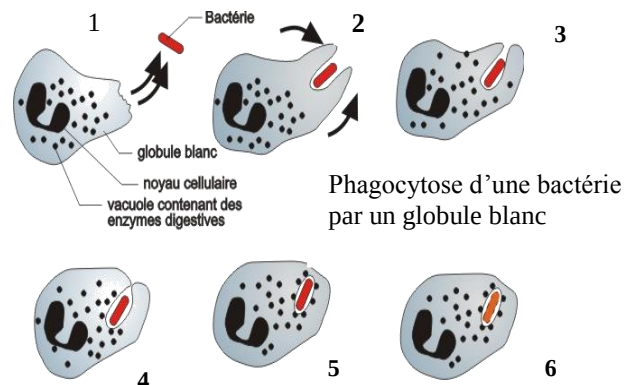


Les molécules de soluté se fixent à des récepteurs spécifiques (des protéines de la membrane). Ce mécanisme permet à la cellule d'accumuler rapidement des substances extracellulaires peu concentrées.

- **Phagocytose** = endocytose d'une grosse particule

b2- Phagocytose : concerne l'endocytose de particules volumineuses. Le prototype de la cellule phagocytaire est le macrophage cette phagocytose se fait en plusieurs étapes :

- Les particules à phagocyter se fixent à la membrane plasmique par exp. les bactéries se lient à la membrane des macrophages grâce à des mécanismes d'adhésion faisant intervenir des CAM (Cell Adhesion Molecule) et des SAM (Substance Adhesion Molecule).



- Une large surface de la membrane et le cytoplasme sous-jacent se déforment avec réorganisation du cytosquelette jusqu'à entourer totalement la particule à ingérer.
- Une vacuole de phagocytose est constituée (phagosome), son volume dépend de la taille et de la forme de la particule ingérée.
- Cette vacuole fusionne avec des vésicules d'origine golgienne (lysosomes I^{aire}) et se transforme en lysosome II^{aire} dont les enzymes dégradent le contenu, les matériaux alimentaires provenant de cette hydrolyse traversent la membrane du compartiment lysosomal et sont réutilisés par la cellule.

b3- Endocytose par récepteurs spécifique :

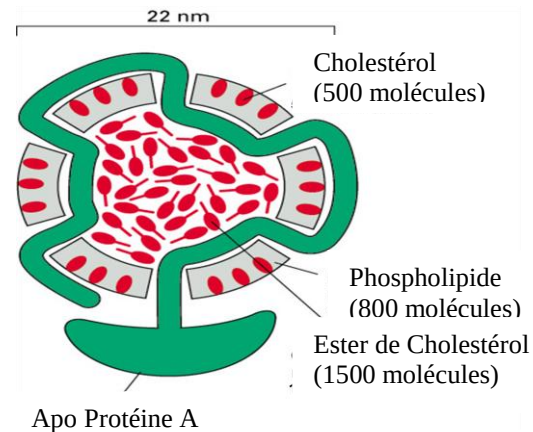
l'endocytose par récepteur spécifique est utilisée par la cellule pour concentrer les substances présentes dans le milieu extracellulaire en faible concentration, grâce à des récepteurs membranaires spécifiques. Ce processus d'endocytose par récepteur intervient dans :

- 1- le transport des anticorps de la mère vers le fœtus pendant son développement
- 2- le transport du cholestérol lié à des protéines
- 3- l'internalisation du complexe hormone polypeptidique - récepteur dans la cellule

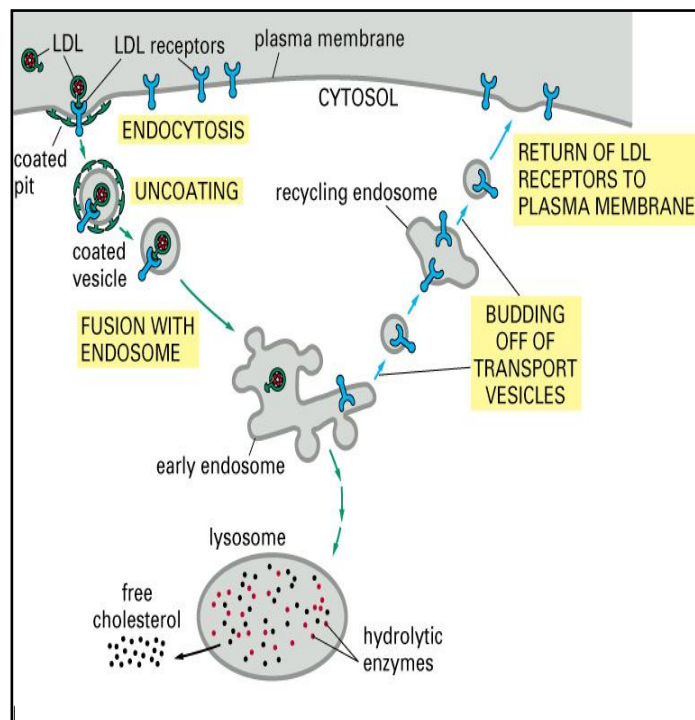
Exp. transport des LDL à l'intérieur de la cellule :

Le cholestérol est insoluble dans les liquides corporels, il doit être véhiculé par des transporteurs : les LDL (low density lipoprotéines), les étapes sont les suivantes :

- fixation de la molécule de LDL sur son récepteur spécifique présent sur la membrane cellulaire
- les récepteurs occupés migrent dans le plan de la membrane (diffusion latérale) jusqu'à des régions recouvertes sur leur face cytoplasmique par un matériel comportant des épines (clathrine plus protéines d'association) ces zones sont appelées puits recouvert



- la membrane se déprime et forme des vésicules revêtues (coated vésicules) appelées également vésicules épineuses
- au cours de leur transport cytosolique, les vésicules perdent leur revêtement sous l'action de molécules de la famille des Hsp (heat shock proteins)
- elles fusionnent entre elles et deviennent des endosomes
- le milieu endosomal est acidifié en raison du transport actif d'ions H⁺ par une ATPase à protons.
- l'acidification provoque la dissociation des LDL de leurs récepteurs membranaires
- les récepteurs se concentrent dans la partie tubulaire de l'endosome
- séparation des vésicules contenant les récepteurs par bourgeonnement
- recyclage des récepteurs vers la membrane plasmique par exocytose



- les endosomes fusionnent avec les lysosomes I^{aire}
- les enzymes lysosomales dégradent les LDL permettant la libération du cholestérol
- le cholestérol traverse la membrane lysosomale et passe dans le cytosol où il sera utilisé

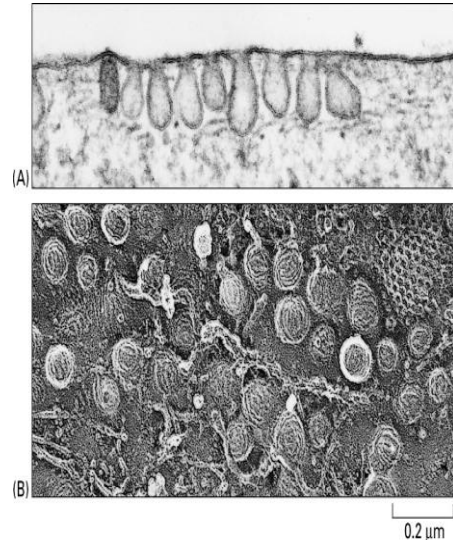
b4- la potocytose :

Mise en évidence récemment, c'est aussi de l'endocytose par récepteur membranaire

- la membrane plasmique intéressée contient une protéine transmembranaire dite la cavéoline dont les

domaines **cytosoliques** constituent un 2^{ème} type de revêtement

- fixation du ligand sur son récepteur membranaire (glycoprotéine intégrée dans le feuillet extracellulaire)
- bourgeonnement incomplet d'une vésicule membranaire (cavéole) qui reste liée à la membrane
- fermeture de la **cavéole**
- acidification du milieu de la cavéole grâce à une pompe à proton (ATPase)
- séparation du **complexe ligand - récepteur**
- transport du ligand vers le cytoplasme grâce à une perméase
- la cavéole a 2 destinées : elle s'ouvre à nouveau à l'extérieur, exposant les récepteurs non occupés, elle peut s'isoler de la membrane et transporter vers l'appareil de Golgi.



Remarque :

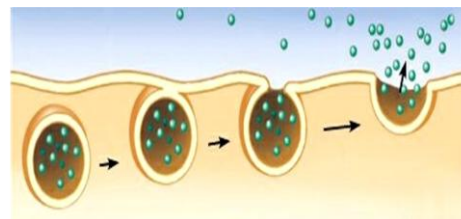
A partir des phagosomes ou des endosomes, le matériel endo/phagocyté peut être délivré à 4 compartiments :

- Appareil de Golgi
- Compartiment lysosomal
- Cytosol après traversée de la membrane au travers de perméases
- Membrane plasmique par exocytose

2- Exocytose :

C'est le phénomène inverse de l'endocytose, la cellule exporte des substances contenues dans des vésicules **de l'intérieur vers l'extérieur**.

- **déplacement** des vésicules vers la membrane plasmique grâce aux **microfilaments** et **microtubules**
- **accolement** des vésicules avec la membrane
- **libération** du **contenu** hors de la cellule



Exocytose

✓ Elle intervient dans :

- * épuration
- * renouvellement de la membrane
- * sécrétion

- On distingue **2 types** d'exocytose :

a- Exocytose constitutive :

- phénomène permanent
- les vésicules formées au niveau de l'appareil de Golgi sont recouvertes du côté cytoplasmique par un revêtement appelé coatomère.
- le matériel exporté peut être soit du matériel soluble (exp. certains des constituants de la matrice extracellulaire) ou des constituants intrinsèques de la membrane plasmique néo synthétisés (exp. certaines glycoprotéine intrinsèque) qui sont incorporés dans la membrane par ce mécanisme

b- Exocytose provoquée (régulée ou contrôlée) :

- les vésicules qui **bourgeonnent** de l'appareil de Golgi sont recouvertes de clathrine, elles perdent ensuite leur revêtement au cours de leur transport et maturation dans le **cytosol**
- elle concerne uniquement les produits de **sécrétion**
- elle est déclenchée par des **signaux** provenant de la cellule elle-même (exp. le potentiel d'action qui entraîne la sécrétion de l'acétylcholine à l'extrémité des nerfs moteurs) ou d'origine extracellulaire (exp. signal mettant en jeu un récepteur membranaire spécifique).

Dans les deux cas il y a **augmentation** de la concentration du Ca^{++} intracellulaire provenant du milieu extracellulaire (aux travers des canaux Ca^{++} potentiel dépendant) et/ou des sites de stockage intracellulaire (REL)

2^{ème} rôle : Adhésion et reconnaissance cellulaire :

Les spécialisations et les différenciations de la membrane plasmique permettent l'augmentation de la surface cellulaire et assurent la cohésion (adhésion) entre les cellules.

1- Augmentation de la surface d'échange :

a- Les **microvillosités** : évaginations apicales de la membrane plasmique, renfermant un axe, formé de microfilaments d'actine et de nombreuses protéines.

b- Les **invaginations basales** : Ce sont des expansions de la membrane plasmique basale très riche en mitochondrie .

c- Les **interdigitations** : Ce sont des expansions latérales émises par les 2 cellules épithéliales.

2- Cohésion cellulaire (voir module d'histologie) :

a- Interdigitations

b- Les **jonctions** : Caractérisent les parois latérales des cellules. Elles sont classées en fonction de la forme de la jonction et de l'importance de l'espace intercellulaire.

Forme { - zonula : bande entourant la cellule
- fascia : plage
- macula : jonction ponctuelle

Espace intercellulaire { - Espace normale : $150\text{\AA}$
- Occludens : espace n'existe pas :
- Gap : espace réduit, $20\text{\AA}$
- Adhérens : espace élargie, $200-300\text{\AA}$

- **Zonula occludens (jonction serrée, jonction étanches, tight junction)**

Elle est sous forme d'une bande dans la région apicale des cellules épithéliales. Les membranes des 2 cellules sont fusionnées par des protéines transmembranaires empêchant le passage d'eau et de substances dissoutes.

- **Macula adhérens (desmosome)** : Forme **arrondie**, les membranes plasmiques sont recouvertes d'un matériel dense appelé plaque cytoplasmique, d'où partent les tonofilaments. Les tonofilaments servent de support à l'actine.

- **Hémi-desmosomes** : Les desmosomes peuvent être réduit à des hémi-desmosomes reliant la cellule à la lame basale.

- **Gap-junction** : Ce sont des protéines **transmembranaires** qui forment un canal entre les 2 membranes permettant le passage des ions et de petites molécules

- **Complexe jonctionnel** : C'est l'association d'une jonction serrée avec une jonction intermédiaire et parfois un desmosome, organisée du pôle apical au pôle basal des cellules épithéliales.

3- Reconnaissance et adhésion sélective :

En plus des jonctions, les molécules d'adhésion et de reconnaissance représentent le 2^{ème} mécanisme par lequel les cellules se lient entre elles et avec la matrice extracellulaire. Ces molécules établissent entre les cellules un lien mécanique et chimique; elles orchestrent la migration, la reconnaissance et l'agrégation

des cellules, chez les embryons en développement et chez l'adulte.

La reconnaissance cellulaire est **spécifique**, c'est-à-dire que chaque type cellulaire ne peut se lier qu'avec son homologue. La liaison est soit **homophile** (2 molécules de la même famille) soit **hétérophile** (2 molécules de famille différente). On observe **2 types** de molécules :

A- CAM (Cell Adhesion Molécule) : glycoprotéines intrinsèques intervenant dans l'adhésion entre 2 cellules.

1- N-CAM (Neural Cell Adhésion Molécule)

C'est une **glycoprotéine intrinsèque** riche en **acide sialique** et fait partie de la superfamille des **immunoglobulines**, responsable de l'adhésion **neurone/neurone**, **neurone/glyie** et **neurone/cellule musculaire squelettique**, l'adhésion est **homo** et **hétérophile** et elle est indépendante du Ca^{++} .

2- Cadhérines

Impliquées dans l'adhésion homophile, le Ca^{++} est indispensable à l'adhésion et à la persistance de ces molécules, en son absence elles sont très rapidement dégradées, exp. **L-CAM** (Liver Cell adhésion) molécule d'adhésion des cellules du **foie** (hépatocytes).

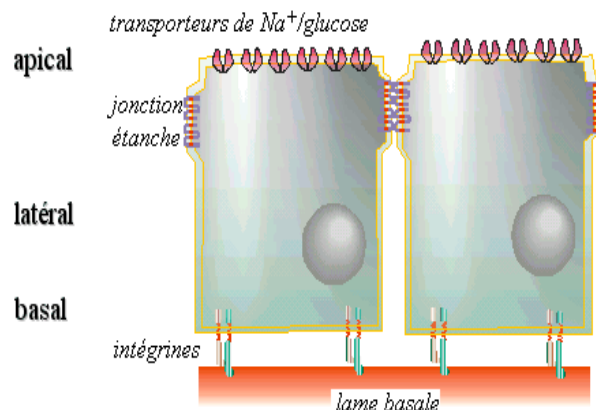
3- Sélectines

Présente sur la surface des **plaquettes sanguines**, **leucocytes**, et des **capillaires sanguins**, l'adhésion est hétérophile et **nécessite** la présence du Ca^{++} .

B- SAM (Substrate Adhesion Molecule) : ce sont des glycoprotéines qui se lient à certaines molécules de la matrice extracellulaire, subdivisées en **2 groupes** :

1- Les intégrines

- **Glycoprotéines** transmembranaires composées de 2 chaînes α et β .
- Agissent comme des **récepteurs** pour les molécules de la lame basale et de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine.....)
- l'adhésion nécessite la **présence** du Ca^{++} .
- on les retrouve dans la membrane plasmique des **fibroblastes** (cellule de la matrice extracellulaire) et dans la membrane plasmique du pôle basal des cellules **épithéliales**.



2- SAM non intégrine

Classées comme SAM n'appartenant pas à la superfamille des intégrines, exp. les protéoglycannes comparable à ceux de la matrice extracellulaire mais à la différence avec ces derniers, ils sont insérés dans la membrane plasmique.

3^{ème} rôle : Communication cellulaire :

A- Généralités :

Les cellules communiquent entre elles par des **contacts** directs le cas de certaines **jonction** cellulaire exp les jonctions **GAP**, les cellules éloignées peuvent également échanger d'information ceci est réalisé par des

médiateurs chimiques. Un ligand est une substance de nature variée (hormone, neurotransmetteur antigène) possédant un site de fixation sur un ou plusieurs récepteurs.

La communication peut être localisée (médiateurs chimiques locaux) ou bien elle se fait à grande distance grâce à des médiateurs chimiques qui circulent dans le sang (les hormones) qui n'agissent que sur les cellules spécifiques appelées cellules cibles

La transmission peut se faire aussi sans dispersion, la cellule émettrice forme un prolongement cytoplasmique qui se dirige vers les cellules cibles c'est le cas des neurotransmetteurs ou neuromédiateurs.

B- Différents types de médiateurs chimiques :

1- médiateurs chimique locaux

Ils sont excrétés dans le milieu intercellulaire, ils sont immédiatement fixés par les cellules cibles qui portent des récepteurs membranaires spécifiques et ils sont aussitôt métabolisés.

Certains médiateurs sont synthétisés par des cellules spécialisés, c'est le cas des histamines produits par les monocytes et surtout les mastocytes au cours d'une inflammation. Elles ont un effet immédiat sur les cellules voisines, elle est fixée par des récepteurs spécifiques et provoquent la contraction des muscle lisses des capillaires sanguins et agrégations des plaquettes sanguines.

D'autre médiateurs ne sont pas spécifiques à certaines cellules, ils sont synthétisés par diverses cellules telle que les prostaglandines qui sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires certains facteurs de croissance sont également des médiateurs chimiques locaux.

2- les hormones :

Elles sont synthétisées par des cellules endocrines et déversées dans le sang, elles agissent à des concentrations très faible $\sim 10^{-8}$ mole, leurs action sur les cellules cibles est basé sur l'existence des récepteurs spécifiques. L'hormone peut être hydrosoluble ou liposoluble

HORMONES PEPTIDIQUES (POLYMERES D'ACIDES AMINES)	HORMONES AMINES (DERIVES DE LA TYROSINE)		HORMONES STEROÏDES (DERIVES DU CHOLESTEROL)
Insuline, glucagon	Catécholamines (adrénaline, noradrénaline)	Hormones thyroïdienne	Testostérone
Hormones hypothalamo- hypophysaires			Progestérone
			cortisol
Solubles dans l'eau		insoluble dans l'eau	
Transport en solution dans le plasma		Transport lié à une protéine plasmatique	
Ne pénètre pas dans le cytoplasme		Pénètre dans le cytoplasme	
Récepteur membranaire		Récepteur intracellulaire (cytosolique ou nucléaire)	

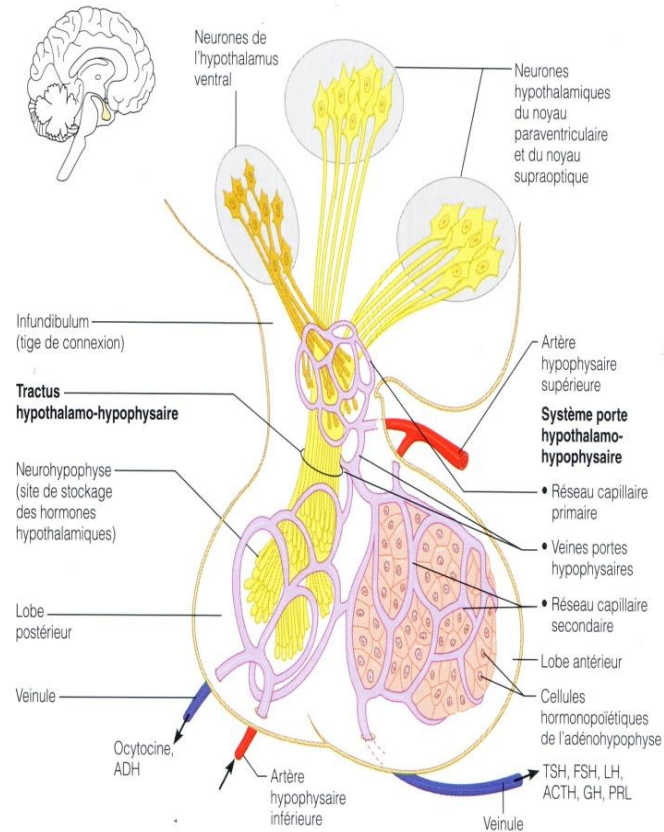
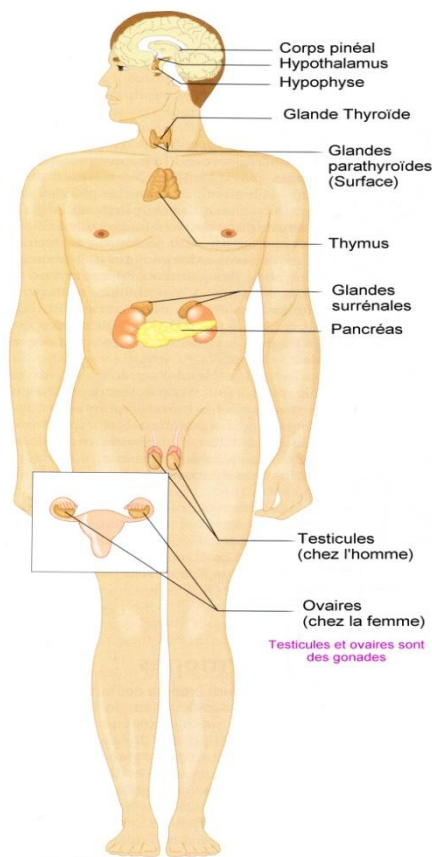
- hormones hydrosolubles ———> Effet immédiat mais de courte durée

Ce sont des hormones peptidiques, elles circulent libre dans le sang et agissent sur la cellule cible grâce à des récepteurs membranaires spécifiques, la cellule peut les capturées par endocytose par récepteurs spécifiques (même mécanisme que celui observé pour les LDL) ou bien le récepteur membranaire lorsqu'il fixe le ligand change de conformation et il stimule la production d'une autre molécule cytoplasmique appelée second messenger, ce dernier est responsable de la phosphorylation de certaine enzymes qui diminuent ou augmentent leur activité.

-hormones liposolubles ———> Réponse lente et durable

Ce sont des hormones stéroïdes ou des dérivés de la tyrosine, elles circulent dans le sang attachées à des transporteurs protéiques spécifiques, arrivées auprès des cellules cibles, elles sont libérées elles traversent librement la membrane plasmique et se fixent par la suite à des récepteurs cytoplasmiques spécifiques, le

complexe formé migre par la suite en direction du noyau où il se fixe sur les chromosomes pour modifier la transcription de certains gènes.



3- les neurotransmetteurs ou neuromédiateurs (voir Neurotransmission)

Les neurones constituent un système de transport de l'information rapide, bref, et précisément ciblée. Ces cellules synthétisent des neurotransmetteurs qui peuvent être :

- des petites molécules exp Acétylcholine, dopamine, l'acide aminobutérique, adrénaline, noradrénaline, et peuvent être des acides aminés (aa).
- de grosses molécules exp enképhaline, substance P, neurotensine, somatostatine

Ces neuromédiateurs sont synthétisés dans le corps cellulaire enfermés dans des vésicules puis véhiculés jusqu'à l'extrémité du prolongement cellulaire (terminaison axonale)

C-les différents types de récepteurs

Lorsque le médiateurs libéré par la cellule et parvient à la cellule cible il doit être reconnue par un récepteur spécifique, la reconnaissance médiateur-récepteur est à la base de la communication intercellulaire

1-Notion d'affinité

Une hormone se lie non seulement à des récepteurs spécifiques s'il en existe mais aussi de façon non spécifique à des protéines diverses (récepteurs non spécifiques)

Les récepteurs spécifiques ont une affinité élevée et une moindre capacité car le nombre de récepteurs est limité d'où compétition entre les molécules pour le site de fixation

Les récepteurs non spécifiques ont une affinité plus faible et une capacité de liaison illimitée d'où pas de compétition à leur niveau

2- Relation entre liaison et activité biologique

Dans certains cas, la liaison d'un ligand au récepteur spécifique suffit pour obtenir une réponse exp l'insuline.

Dans d'autre cas, l'hormone possède non seulement un site de fixation mais aussi un site nécessaire à l'induction de l'effet biologique exp catécholamine

La fixation du ligand sur son récepteur spécifique entraîne le changement conformationnel du récepteur, ce changement peut être induit par des substances agonistes ou antagonistes

***agoniste** : ligand analogue à l'hormone qui se fixe sur le récepteur et produit des réponses mimétiques (même effet que le ligand naturel)

exp l'agoniste du récepteur β adrénergique est l'isoprotérénol

***antagoniste** : ligand hétérologue qui se fixe sur le récepteur à la place du ligand naturel et ne produise pas d'effet physiologique

exp antagoniste du récepteur β adrénergique est le pronethalol

3- Structure des récepteurs

La structure de la plupart des récepteurs n'est pas connue avec exactitude

-le récepteur de l'acétyl choline a été le mieux étudié, il se compose de 4 types de chaînes α alpha 40.000, β bêta 50.000, γ gamma 60.000 et δ delta 65.000, la s/u α sert à fixer le ligand et le reste du récepteur joue le rôle d'un canal ionique pour le passage du Na^+

-le récepteur de l'insuline de PM 30.000, il comporte 2 chaînes α et 2 chaînes β liées par des ponts disulfures

4- Classification des récepteurs (R.)

* ce sont soit des protéines membranaires qui se lient à des substances hydrosolubles qui ne peuvent pas traverser la membrane plasmique

-R. des hormones polypeptidiques (exp glucagon)

-R. des neurotransmetteurs (exp sérotonine)

-R. des catécholamines (exp adrénaline).

* soit des protéines cytosoliques qui se lient à des substances liposolubles qui traversent facilement la membrane plasmique

-R. de la Vit D

-R. des hormones stéroïdes

-R. des hormones thyroïdiennes

Pour les R. membranaires on a 2 types de R. classés en fonction de leur capacité à internaliser leur ligand spécifique

- récepteur de la classe I

Servent à lier l'hormone polypeptidique, l'internalisation peut s'observer mais ce n'est qu'un mécanisme IIaire à l'activation de la cellule cible ce sont donc des R. qui servent à véhiculer un transfert d'information

- récepteur de la classe II

Présentent souvent le phénomène d'internalisation, ils servent au transfert de macromolécules à l'intérieur de la cellule cible exp R. aux LDL

5- Désensibilisation de la cellule (tachyphylaxie)

C'est un phénomène se traduisant par une sensibilité réduite de la cellule à un ligand après une stimulation répétée ou prolongée. On distingue : la désensibilisation homologue et la désensibilisation hétérologue

a- la désensibilisation homologue : dans ce cas la réponse est diminuée vis à vis du ligand après une stimulation prolongée ou répétée, exp le traitement prolongé des cellules à EGF diminue le nombre d'EGF fixés à la surface cellulaire

b- la désensibilisation hétérologue

Dans ce cas la réponse est diminuer vis à vis du ligand qui a été exposé de façon répétée ou continue mais également avec un autre ligand fonctionnaire avec des récepteurs différents car des ligands différents utilisent les mêmes seconds messagers, exp le traitement prolongé de PDGF diminue le nombre de EGF

fixés à la surface cellulaire

6- Aspect clinique : 3 types d'anomalies concernant le R

- anomalie de nombre
- anomalie de structure
- présence d'auto-anticorps dirigés contre les R. qui entraînent soit un effet bloquant ou stimulateur
 - Maladie Basedow (hyperthyroïdie par auto-anticorps)
 - Myasthénie : anticorps dirigés contre les R d'acétylcholine
 - Certaines formes de diabète insulino-résistant
 - Certaines allergies (asthme) : anticorps contre les R. β_2 adrénergique

- Mécanisme d'activation de la cellule cible par les hormones

1-hormone hydrosoluble

a- Récepteurs interagissant avec la protéine G

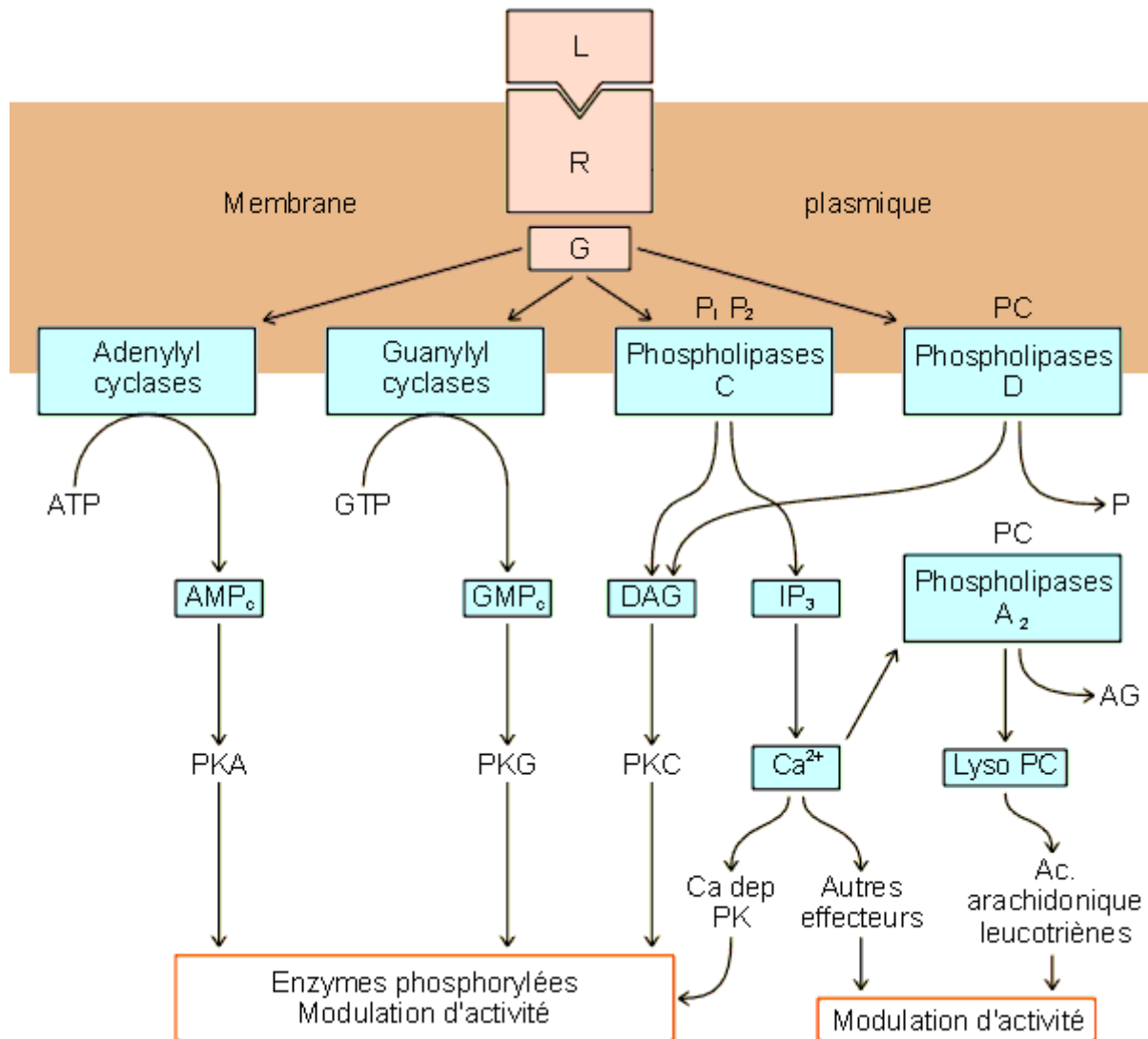
La fixation de certaines hormones entraîne l'interaction du complexe R-H avec une protéine G composées de 3 s/u : $-\alpha$ liée au GDP ou GTP, $-\beta$ $-\gamma$

Les sous-unités G_α possèdent deux domaines, le domaine GTPase, et le domaine hélice alpha. Il existe au moins 20 différentes sous unités alpha, qui peuvent se classer parmi les principales familles suivantes:

- G_{as} ou simplement G_s (stimulateur) - active l'**Adénylate cyclase** afin d'augmenter la synthèse de l'**AMPc**.
- G_{ai} ou simplement G_i (inhibiteur) - inhibe l'**Adénylate cyclase**.
- G_{olf} (olfacteur) - associé aux récepteurs olfactifs.
- G_t (**transducine**) - **transducte** les signaux visuels dans la **rétine** en conjonction avec la **rhodopsine**.
- G_q - stimule la **phospholipase C**.
- $G_{12/13}$ - importante pour réguler le **cytosquelette**, les jonctions cellulaires, et les autres processus liés au mouvement.

* **l'AMPc** : joue le rôle de second messenger pour la plupart des hormones polypeptidiques telles que glucagon, adrénaline, insuline, hormone hypophysaire et certains neurotransmetteurs β adrénergiques.

* **IP3 (inositol triphosphate) et DAG (diacylglycérol)** caractéristique de certains facteurs de croissance exp PDGF et NGF et certains neurotransmetteurs α adrénergiques.



Les systèmes enzymatiques amplificateurs, les "seconds" et "troisièmes" messagers. Les phospholipases A_2 sont activées en présence de Ca^{2+} ; elles s'associent alors à la membrane pour produire des lysophospholipides à partir de phosphatidylcholine membranaire.

DAG : diacylglycérol ; G : protéine G ; IP_3 : inositol triphosphate ; L : ligand (modulateur) ; PC : phosphatidylcholine ; $P_1 P_2$: phosphatidylinositol-biphosphate ; PK : Kinases de protéines. Détails dans le texte.

1- AMPc

En étudiant le mécanisme d'action du glucagon et de l'adrénaline au niveau du foie Sutherland a observé :
-une activité enzymatique, celle de l'adénylcyclase produisant l'AMPc :

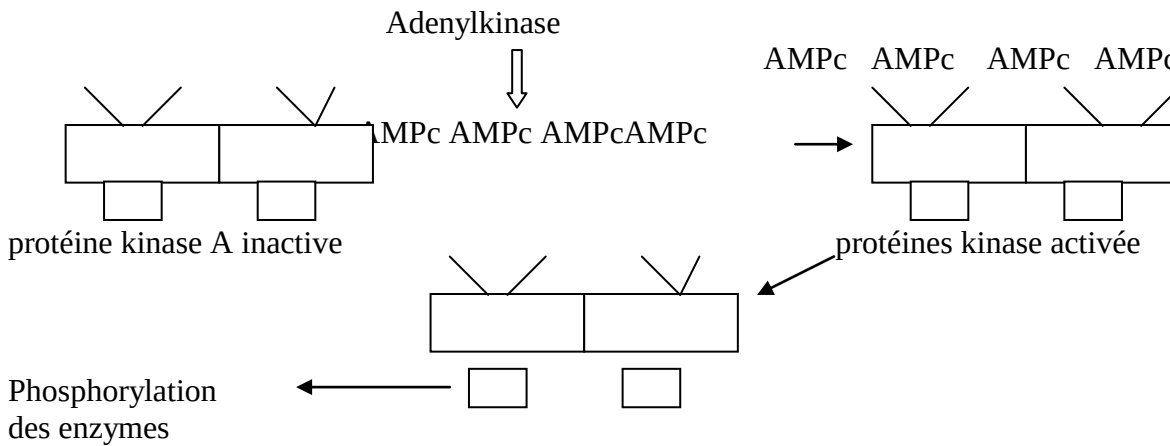
-cette activité se retrouve au niveau des fractions de la membrane plasmique, Sutherland est parvenue à la conclusion que l'hormone se comporte comme un premier messager qui apporte l'information à la cellule.

Mécanisme moléculaire de la production de l'AMPc (voir schéma) :

- lorsque le récepteur est au repos, la s/u α est liée au GDP
- la fixation de l'hormone sur son récepteur entraîne l'interaction du complexe avec la protéine G
- la s/u α libère le GDP et fixe le GTP et se sépare du complexe protéique

- α s active une protéine membranaire appelée adényl-cyclase qui transforme l'ATP en AMPc
-l'AMPc se fixe sur une protéine cytoplasmique dite protéine kinase A composée de 4 s/u : 2 s/u catalytiques et 2 s/u régulatrices

-la fixation de 2 molécules d'AMPc sur les 2 s/u régulatrices entraîne la libération des 2 s/u catalytique qui vont phosphoryler certaines enzymes du métabolisme cellulaire :



-la concentration de l'AMPc dans la cellule dépend de l'équilibre qui existe entre sa production par l'adénylcyclase et sa dégradation en AMP non cyclique par la phosphodiesterase

-la α s libérée peut également stimuler l'ouverture de certains canaux ionique exp : l'ACTH agit par l'intermédiaire de l'AMPc et permet également l'ouverture des canaux aux Ca^{+2} au niveau du cortex surrénalien

2- L'IP3 et DAG

-le complexe hormone-récepteur active une protéine Gp

-la Gp active une protéine membranaire appelée phospholipase c

-la phospholipase c hydrolyse un phospholipide membranaire appelé phosphatidyl inositol et libère de l'IP3 et DAG

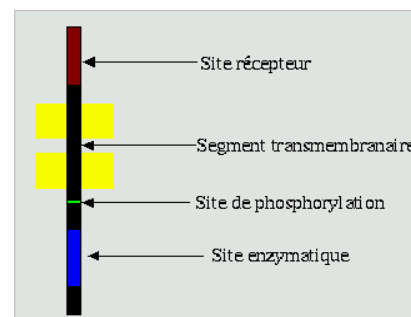
-l'Ip3 augmente la concentration cytosolique du Ca^{+2} , du soit à l'augmentation de la perméabilité passive de la membrane plasmique ou des sites de stockage, REL ou mitochondrie soit à la diminution du transport actif du Ca^{+2} du cytoplasme vers l'extérieur de la cellule ou vers l'intérieur des organites

-le Ca^{+2} se fixe sur la calmoduline qui possède 4 sites de liaisons pour le Ca^{+2} qui active à son tour la protéine kinase calmoduline dépendante (PKC), cette enzyme est également stimulée également par le DAG

-la PKc activée phosphoryle certaines enzymes du métabolisme

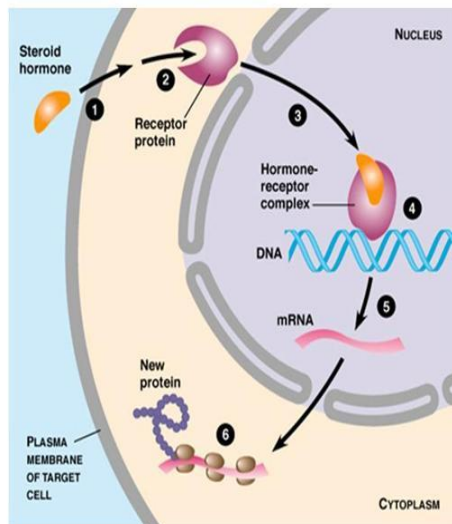
b-Récepteur à activité enzymatique

Le récepteur possède lui-même une activité enzymatique exp récepteur de l'insuline qui a une activité tyrosine kinase. La fixation de l'hormone entraîne une autophosphorylation du récepteur, laquelle active la phosphorylation des protéines qui sont des substrats du récepteur



2- hormones liposolubles (schéma)

Les hormones stéroïdes traversent la membrane plasmique par simple diffusion. A l'intérieur de la cellule, l'hormone se lie à un récepteur protéique présent dans le cytoplasme entraînant une modification de la structure du récepteur, permettant au complexe de se lier à des sites spécialisés de l'AND. Grâce à ce mécanisme le complexe H-R modifie l'expression de certains gènes (une centaine /cellule cible), dans certains cas les produits des gènes activés peuvent à leur tour activer d'autres gènes et entraîner des effets durables de la réponse.



E- contrôle de la sécrétion hormonale

Deux mécanismes assurent le contrôle de la sécrétion hormonale :

1-Mécanisme de type humoral (rétrocontrôle)

Ce mécanisme assure le maintien de l'homéostasie, les hormones inhibent la sécrétion des hormones qui ont provoqué leur sécrétion, ce mécanisme appelé rétrocontrôle négatif.

exp1 : l'ACTH augmente la sécrétion du cortisol et le cortisol à son tour diminue la sécrétion de l'ACTH.

exp2 : l'augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes dans le sang freine la sécrétion de la TSH hypophysaire (hormone stimulatrice de la thyroïde).

2-Mécanisme de type nerveux

Le système nerveux autonome, parasympathique et sympathique peut agir directement sur les taux de sécrétion de certaines hormones, exp. la sécrétion de l'adrénaline est activée par les terminaisons nerveuses qui innervent la médullosurrénale.

Neurotransmission

I –Introduction :

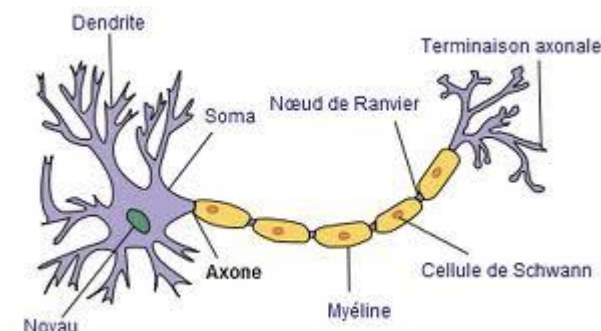
Le système nerveux possède 3 fonctions : la réception de l'information, l'intégration (interprétation de l'information) et l'émission de commandes motrices.

Le système nerveux comporte 2 catégories principales de cellules :

- les neurones
- les cellules de soutien

1- Neurones :

C'est l'unité fondamentale du système nerveux, ces cellules nerveuses acheminent les messages le long des voies nerveuses (transmission de messages entre les régions de l'organisme), chaque cellule comprend 4 parties



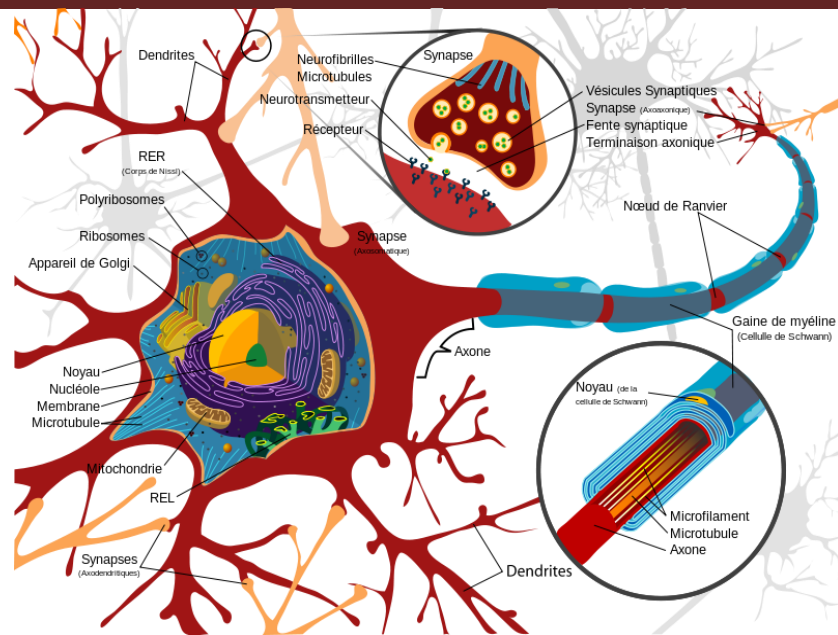
a- corps cellulaire ou soma :

c'est le lieu de synthèse de macromolécules, la chromatine est toujours en interphase

b- les dendrites :

prolongements issus du corps cellulaire, en effet elles représentent le pôle récepteur des signaux du neurone où naît le potentiel d'action

c- l'axone : prolongement unique (fibre nerveuse) peut émettre quelque branche ou collatérale



d- les ramifications terminales de l'axone : appelé pôle émetteur du neurone, pas de synthèse protéique à leur niveau, les protéines sont acheminées par un mécanisme de transport grâce au cytosquelette, ces terminaisons transmettent l'information à d'autres cellules en libérant des messagers chimiques nommés neurotransmetteurs ou neuromédiateurs, le point de rencontre entre une terminaison axonale et une cellule cible est dit synapse

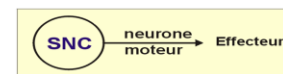
Les neurones sont classés en 3 groupes quelque soit leur forme :

- **Neurones afférents** : transmettent le message des récepteurs périphériques (exp. cellule sensorielle de la vision) vers le cerveau ou la moelle épinière
- **Neurones efférents** transmettent le message nerveux du SNC vers les cellules jouant un rôle d'effecteur exp cellule musculaire ou cellule glandulaire
- **Interneurones** transmettent le message d'un neurone à un autre neurone

Neurone sensitif
(presque tous unipolaires)



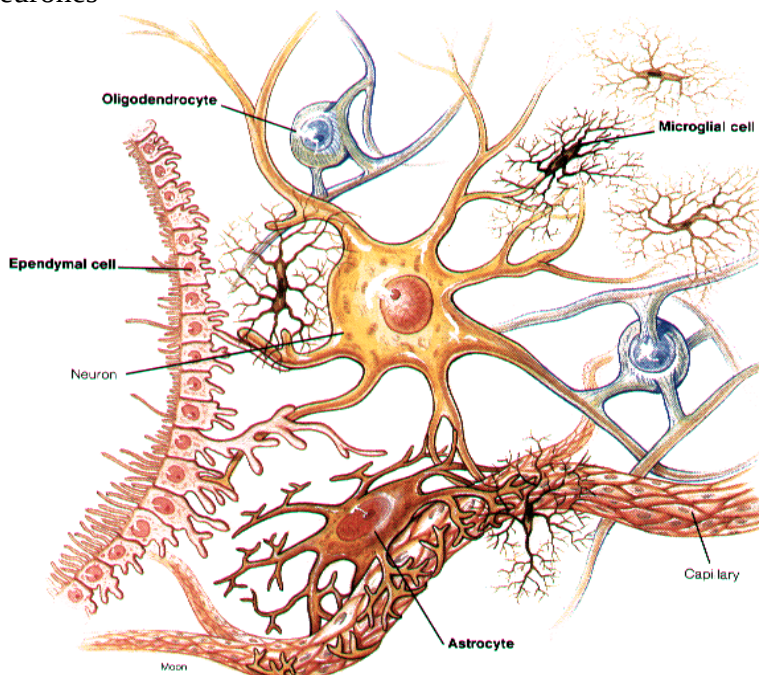
Neurone moteur
(tous multipolaires)



Neurone d'association (ou interneurones)
(presque tous multipolaires)



ce sont les plus nombreuses, elles remplissent la structure du système nerveux protègent et isolent les neurones



a-Cellules gliales du système

nerveux central : il y a 4 catégories

- les oligodendrocytes : forment la gaine de myéline, c'est l'enroulement d'un prolongement de la membrane plasmique de ces cellules autour de l'axone, une seule cellule peut donner 70 segments de myéline
- les astrocytes : empêche le contact direct d'un neurone avec les vaisseaux sanguins
- la microglie située dans la substance grise
- cellules épendymaires, situées dans la moelle épinière, cavité ventriculaire

b-cellules gliales du système nerveux périphérique : ce sont les cellules de Schwann, une seule cellule forme un seul segment de myéline qui s'enroule plusieurs fois autour de l'axone. La gaine de myéline isole l'axone en empêchant le passage des ions du fait de la nature de sa membrane, qui possède plus de glycolipide que de phospholipides. Cependant des espaces existent entre les cellules de la gaine de myéline appelés les nœuds de Ranvier où se fait le passage des ions.

II -Transmission de l'influx nerveux

L'influence nerveuse transmise le long d'un neurone de la dendrite jusqu'à l'extrémité de l'axone, est un message électrique créé par le flux d'ions à travers la membrane de la cellule

1- Potentiel de membrane

a- Définition dans toutes les cellules vivantes, il y a une différence de charge entre les 2 côtés de la membrane, le cytoplasme est plus négatif que la membrane extracellulaire, cette différence de charge produit un gradient de potentiel électrique appelé potentiel de membrane ou de repos (-50, -100mv) en moyenne -70mv. Cette ddP (différence de potentiel) est mise en évidence par la technique électrophysiologie réalisée sur des axones géants de calmar :

*2 électrodes placées à l'extérieur ddP = 0mv,

*une des 2 électrodes introduites à l'intérieur de l'axone on enregistre une ddP de -70 mv

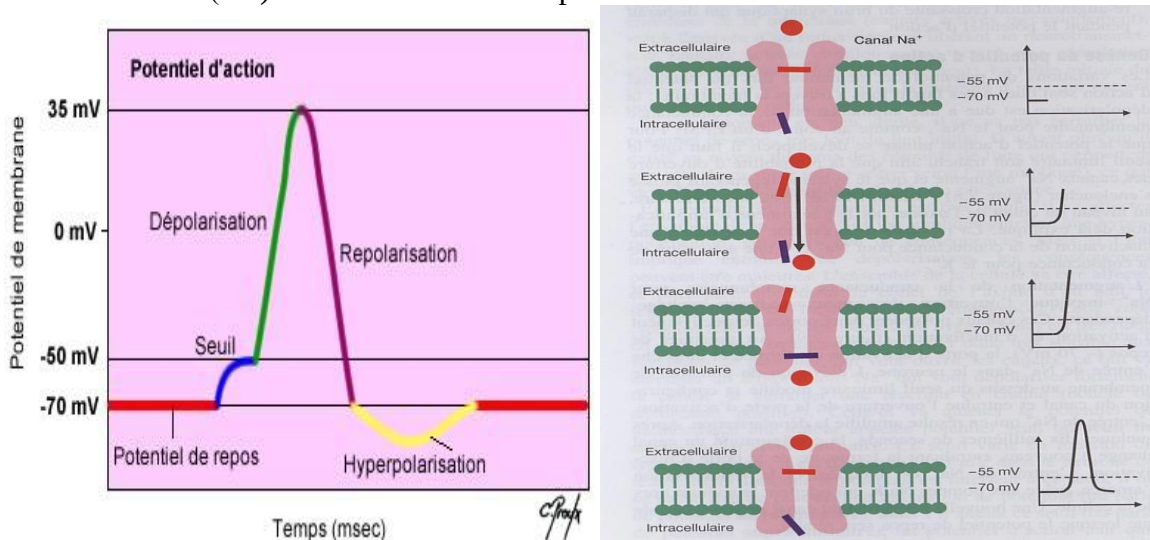
b- origine du potentiel de membrane

La différence de concentration du Na^+ et de K^+ entre l'extérieur et l'intérieur créent un gradient de concentration responsable du transport passif de ces ions selon leur gradient de concentration (entrée de Na^+ et K^+)

D'autres mouvements se font contre le gradient de concentration = transport actif du Na^+ et K^+ (sortie du Na^+ et entrée de K^+) grâce à la pompe NaK pour établir l'équilibre initial. C'est donc le fonctionnement de la NaK ATPase qui explique le potentiel de repos à -70mv

2-Potentiel d'action

a- origine du potentiel d'action : les neurones possèdent des canaux ioniques voltage-dépendants qui sont des protéines membranaires spécifiques pour le Na^+ et K^+ et permettent aux neurones de modifier leur potentiel d'action (PA). Le PA se divise en 4 phases :



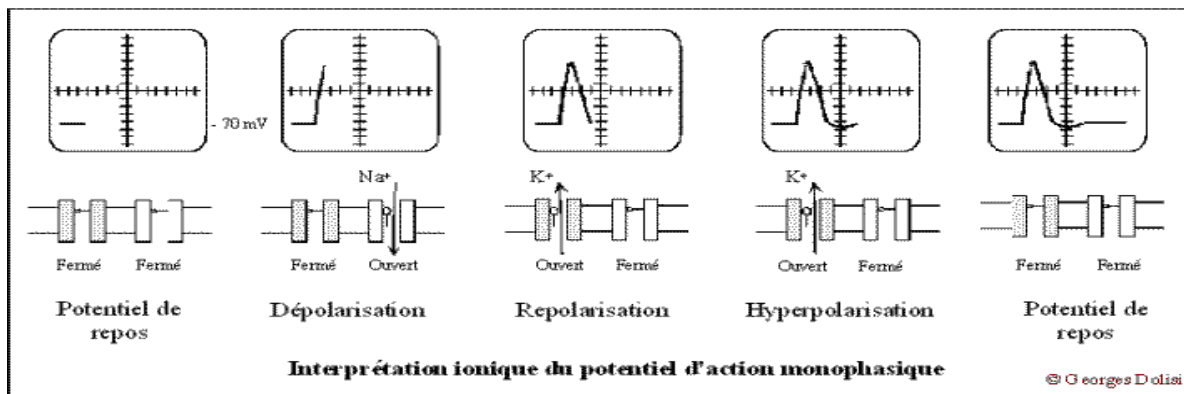
1: **Etat de repos** : aucun des canaux voltage-dépendants n'est ouvert

2 : **Phase de dépolarisation** : lors de la stimulation le canal voltage-dépendant spécifique aux ions Na^+ s'ouvrent du fait du changement de la conformation de la protéine (canal), permettant l'entrée du Na^+ et l'inversement des charges de part et d'autre de la membrane (+ à l'intérieur et - à l'extérieur), ces canaux s'ouvrent en une fraction de millisecondes puis se referment et ne peuvent s'ouvrir que si la ddP revient à -70mv, les canaux spécifiques aux K^+ restent fermés

3 : **Phase de repolarisation** : ouverture des canaux au K^+ (ouverture retardée), la sortie de ces ions entraîne une repolarisation

4 : Phase d'hyperpolarisation : la sortie excessive du K^+ entraîne une hyperpolarisation.

Après moins d'une ou deux millisecondes, l'état de repos est rétabli (-70mV) et le système est prêt à répondre au stimulus suivant.



Le PA n'apparaît qu'à partir d'une certaine intensité de stimulation appelé seuil d'excitation, à partir de ce seuil, l'augmentation de l'intensité de stimulation n'entraîne pas une augmentation de l'amplitude de PA on dit que le neurone obéit à la loi de « tout ou rien », l'excitation doit avoir également une certaine durée dit « temps utile »

b- Propagation du potentiel d'action

La stimulation d'un neurone intervient au niveau des dendrites ou du corps du neurone et le potentiel d'action ou l'influx nerveux qui en résulte se propage le long de l'axone jusqu'à l'autre extrémité de la cellule.

Pendant que les ions Na^+ traversent la membrane pour entrer dans la cellule, la dépolarisation qui en résulte s'étend à la région de la membrane située immédiatement devant l'influx

La dépolarisation de ce segment d'axone produit alors à cet endroit un potentiel d'action qui dépolarise à son tour le segment suivant de l'axone, c'est ainsi que le potentiel.

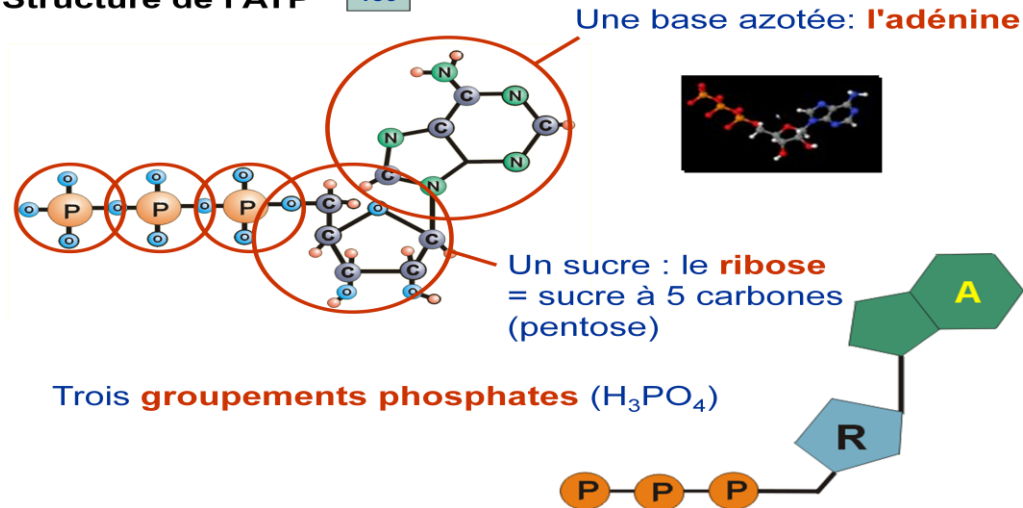
3^{ème} Chapitre : RESPIRATION CELLULAIRE

I-GENERALITE :

L'organisme des êtres vivant ne se maintient qu'en consommant de l'énergie, sous une forme chimique, la plus importante est l'**ATP** (adénosine triphosphate), qui possède 2 liaisons très riches en énergie (AMP~P~P).

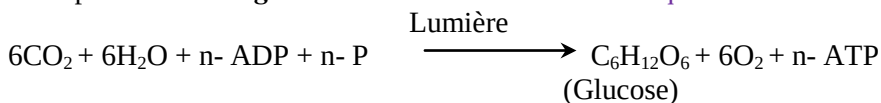
Structure de l'ATP

156



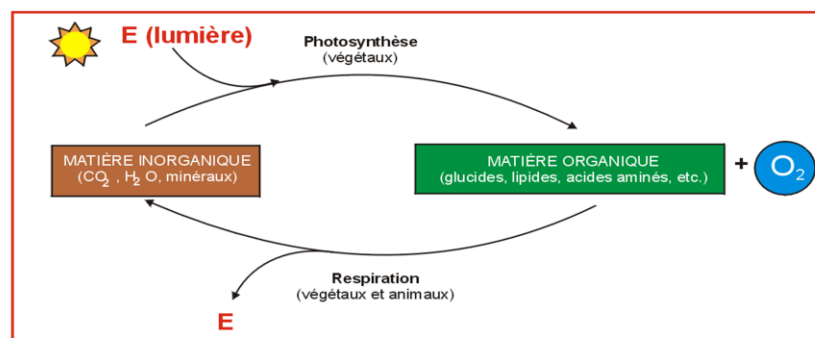
La **source d'énergie primaire** transportée à ces liaisons est **variable** :

- elle peut être l'**énergie lumineuse** : les **voies métaboliques** sont celle de la **photosynthèse**.



- elle peut être l'**énergie chimique** : **stockée** dans les **molécules** organiques. Ces processus sont alors liés aux fonctions de **respiration** et de **fermentation**.

Photosynthèse et respiration



Autotrophes : Photosynthèse et respiration.

Fabriquent leur propre matière organique.

Hétérotrophes : Respiration ou fermentation.

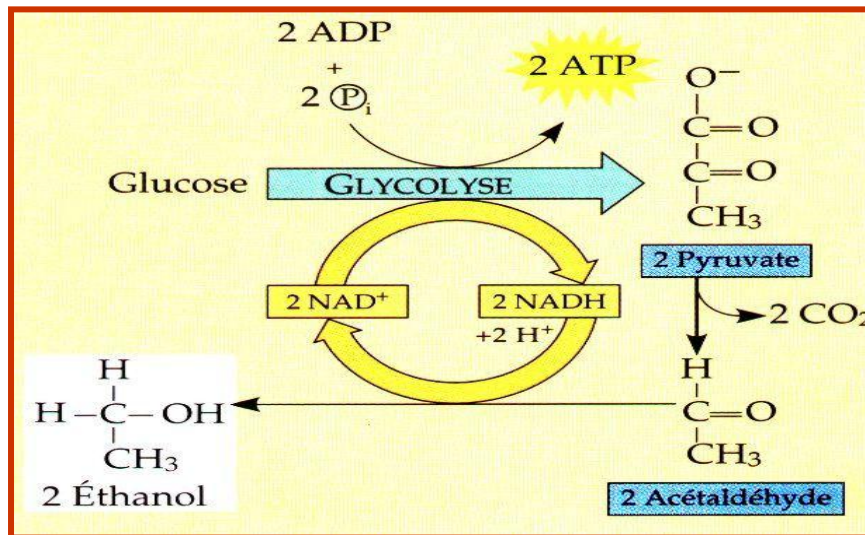
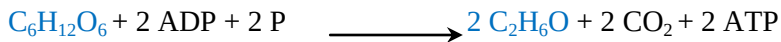
Transforment la matière organique végétale en matière organique animale.

1-Définition de la fermentation :

C'est la **respiration anaérobie** exercée par certains **micro-organismes**, la dégradation des molécules organiques en molécules organiques plus petites et **production d'ATP** se font en **absence d'oxygène**. La nature précise du produit de dégradation dépend de l'équipement enzymatique de l'organisme envisagé (levures, moisissures et bactéries). On connaît de nombreux types de fermentations différentes (éthylique, lactique, butyrique, ext.) selon la nature de produit de la fermentation

Exemple 1- fermentation alcoolique :

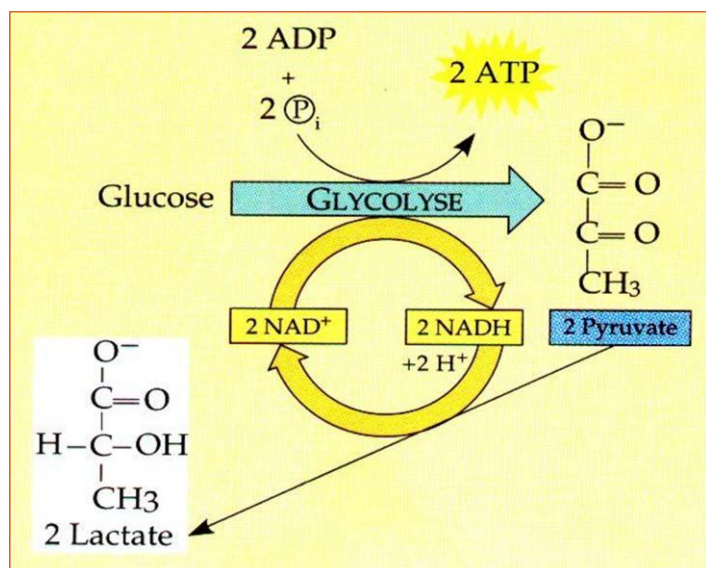
Dans la levure (champignons unicellulaires), le **glucose** est fermenté en **éthanol** :



La transformation du pyruvate en acétaldéhyde puis en alcool permet de redonner du **NAD⁺** à partir du **NADH**

Exemple 2- fermentation lactique :

- le **lactose du lait** sous l'action des **bactéries lactiques** est fermenté en **acide lactique** (lactate)
- le **glucose** dans les cellules musculaires striées en cas d'insuffisance d'O₂ est dégradé en **lactate**



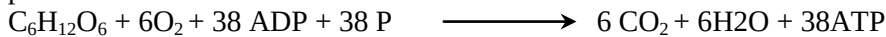
Les muscles font de la fermentation lactique s'il n'y a pas assez d'oxygène.

Le lactate produit peut être converti dans le foie en pyruvate qui peut ensuite être respiré.

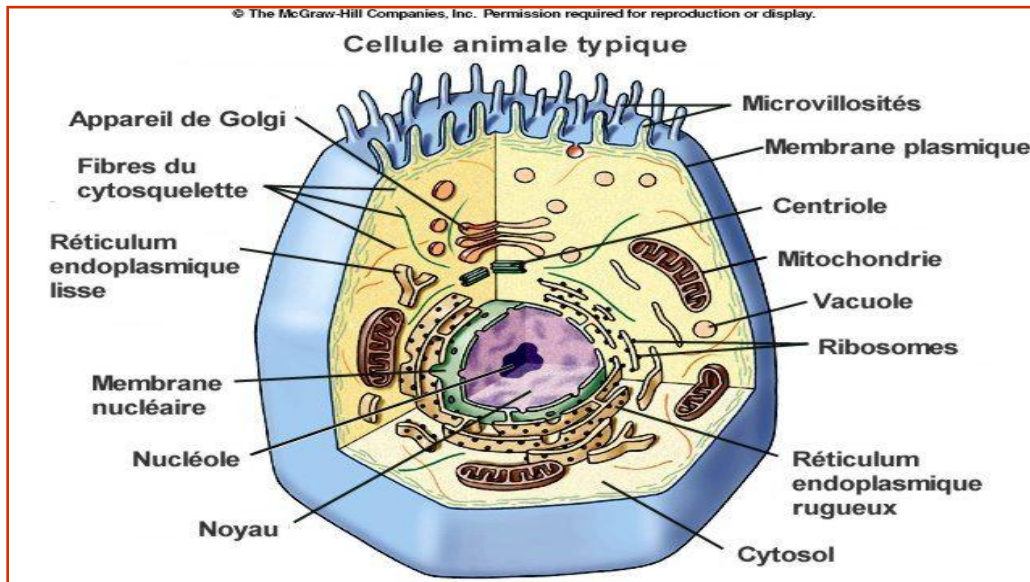
Le **NAD⁺** est **recyclé** par la **transformation du pyruvate en lactate** (acide lactique)

2- Définition de la respiration aérobie :

Les molécules organiques énergétiques sont entièrement dégradées au niveau de la mitochondrie en CO_2 et en H_2O en présence d'oxygènes. Le gain énergétique par rapport à la fermentation est considérable, en effet la respiration aérobie produit 38 molécules d'ATP :



La majeure partie d'ATP formé est produite au niveau de la mitochondrie grâce à la présence d'une chaîne respiratoire située dans la membrane interne mitochondriale



II-Respiration cellulaire et rôle physiologique de la mitochondrie :

La fonction principale de la mitochondrie est la production d'énergie sous forme d'ATP le phénomène peut être décomposé en plusieurs étapes, les molécules alimentaires sont catabolisées dans la lumière du tube digestif en molécules simples, ce catabolisme peut se faire également dans l'hyaloplasme :

-Lipides complexe (exp. triglycérides) $\longrightarrow$ AG + Glycérol

-Protéines $\longrightarrow$ AA

-Glucides complexes (exp. amidon, glycogène) $\longrightarrow$ Glucide simple (Glucose)

Les molécules simples produites traversent la membrane plasmique des entérocytes par l'intermédiaire de perméases ou par endocytose

A- Les étapes cytosoliques :

Dans le cytosol les métabolites sont également catabolisés de manière plus poussée

*le glucose est dégradé en pyruvate

*les AA en pyruvate

B- Les étapes mitochondriales :

1- Le pyruvate, les AG, l'ADP et les ions phosphates traversent la membrane externe des mitochondries par l'intermédiaire des porines et des perméases de type passif

2- Les mêmes molécules sont transportées dans la matrice mitochondriale au travers de la membrane interne par d'autres perméases de type actif

* l'ADP passe par un antiport ADP/ATP (les 2 transports se font dans 2 directions opposées)

* le transport du pyruvate, des AG et des ions phosphates est couplé au transport dans le même sens des protons H^+ (symport)

3- Deux voies métaboliques produisent l'acétyl-CoA dans la matrice mitochondriale

- Les AG sont oxydés en acétyl-CoA avec production de NADH et de FADH_2 (flavine adénine dinucléotide réduit) par voie de la β oxydation (hélice de Lynen)

- Le pyruvate provenant du catabolisme des sucres et protéines est converti en acétyl-CoA avec production de CO_2 et

de **NADH**

4- L'**acétyl-CoA** entre ensuite dans le **cycle de Krebs** (appelé également cycle de l'**acide citrique** ou cycle des acides tricarboxylique) et produit du **NADH**, **FADH₂**, **ATP**, **Co₂**. Au cours de ces réactions successives des électrons de haute énergie sont extraits et transférés au **NADH** et au **FADH₂**.

5- Transfère des électrons vers l'O₂ et production de l'eau

a- Les **électrons** provenant soit du **NADH** et **FADH₂** produits par le cycle de **Krebs** ou **NADH** provenant du **cytosol** sont transférés à l'**O₂** (avec production d'**eau**) par l'intermédiaire de la chaîne **respiratoire**, composée de 4 types de **complexes enzymatiques**.

b- **Fonctionnement** de la chaîne respiratoire : basé sur des **réactions d'oxydo-réductions**

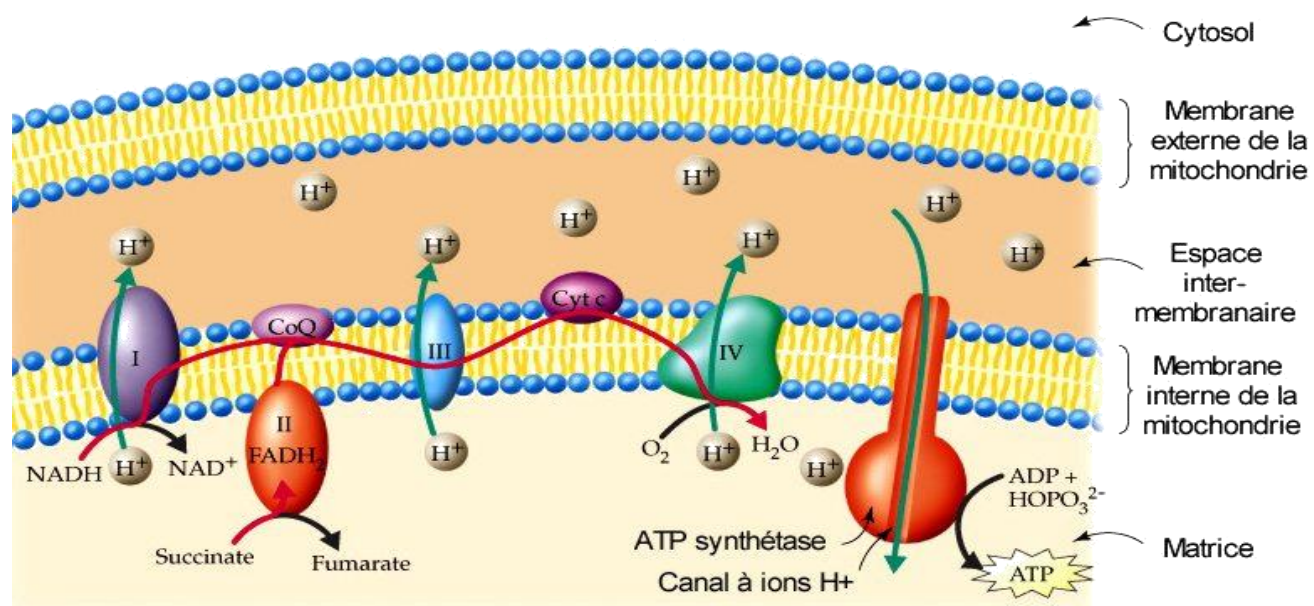
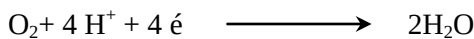
* les électrons sont extraits du **NADH** et sont transférés au complexe **NADH déshydrogénase** appelé **complexe I**. Il comprend plus de **25 polypeptides**, il **constitue la porte d'entrée**, dans la chaîne **respiratoire**, des **électrons** portés par le **NADH** de la matrice mitochondriale

* les électrons provenant du **FADH₂** sont transférés au complexe **succinate déshydrogénase** appelé **complexe II**. Il est constitué de **4 polypeptides**, c'est la **porte d'entrée** dans la chaîne respiratoire des é portés par le **FADH₂**

* le **complexe b-c1**, appelé **complexe III**, reçoit les é provenant soit du complexe I ou II par l'**intermédiaire** de l'**ubiquinone**. Ce complexe est formé de **10 polypeptides**

* le 4^{ème} complexe de la chaîne respiratoire, appelé **complexe IV** ou **cytochrome oxydase** reçoit les é du complexe III par l'intermédiaire du **cytochrome C**

* le **complexe IV** transmet les é à l'**oxygène** moléculaire

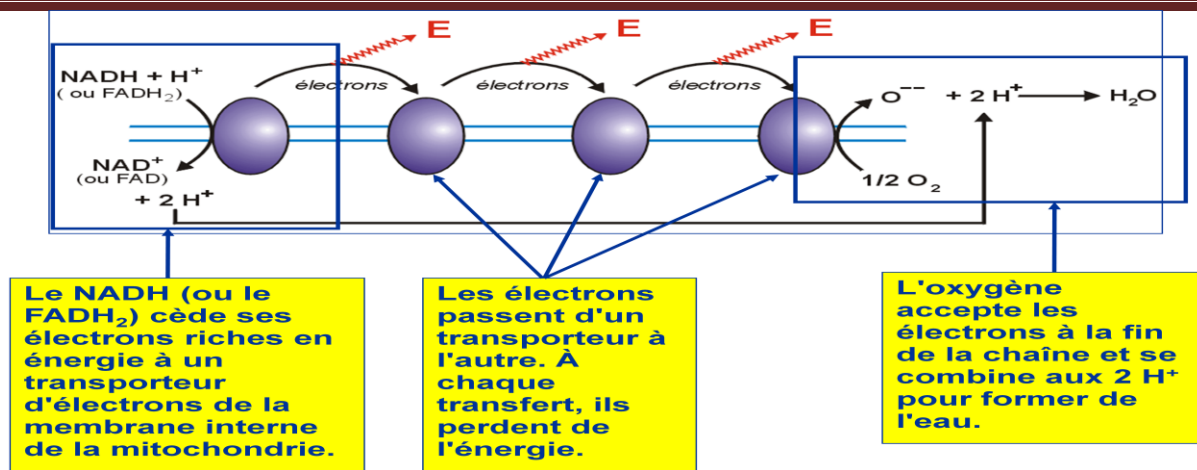


Remarque 1 :

- Le complexe **I**, **II** et **III** sont des protéines **fer-soufre**
- Le complexe **III** et **IV** contiennent des protéines de type **cytochrome** :
Cytochrome b et c1 pour le complexe III
Cytochrome a et a3 pour le complexe IV
- le complexe **IV** contient également **2 ions cuivre**

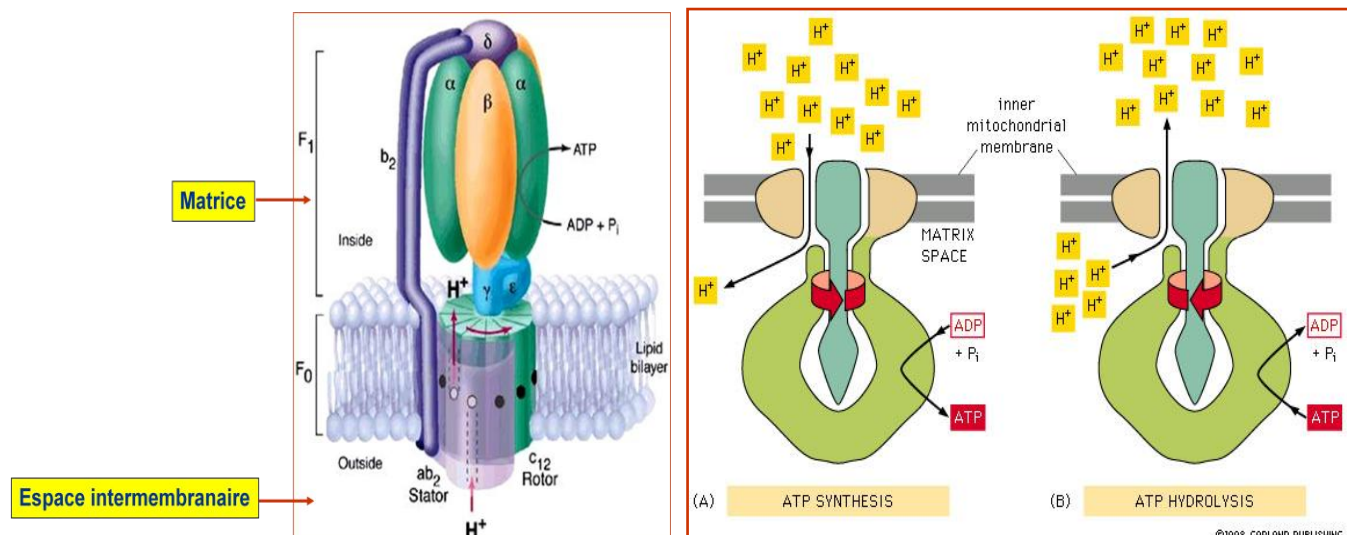
Remarque 2 :

- les é sont transportés aux complexes **III** et **IV** par 2 molécules **lipophiliques** :
L'**ubiquinone** amène les é du complexe **I** et **II** au complexe **III**
Le **cytochrome C** amène les é du complexe **III** au complexe **IV**
- * l'énergie larguée au cours de ce transfert d'é permet la production de molécules d'**ATP** : **couplage énergétique** entre les **réactions d'oxydoréduction** et la **phosphorylation de l'ADP**, ce complexe est désigné comme la **phosphorylation oxydative** :



-en effet au cours du passage des e^- entre les complexes, les e^- perdent de l'énergie qui est utilisée par les complexes de la chaîne respiratoire pour exporter des protons H^+ de la matrice vers l'espace intermembranaire où ils s'accumulent créant un gradient de protons (différence de concentration)

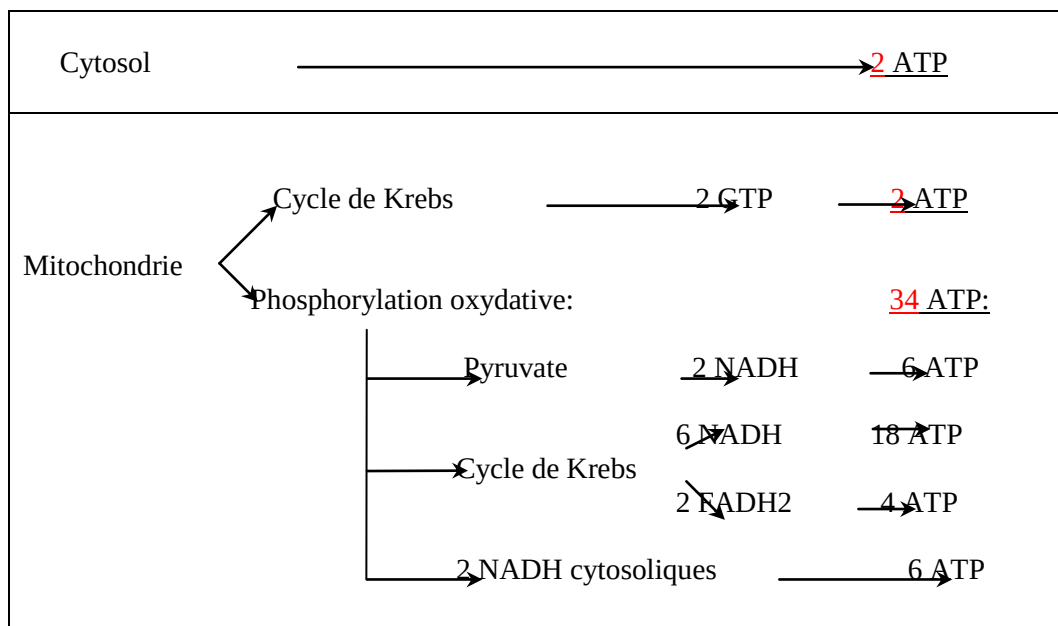
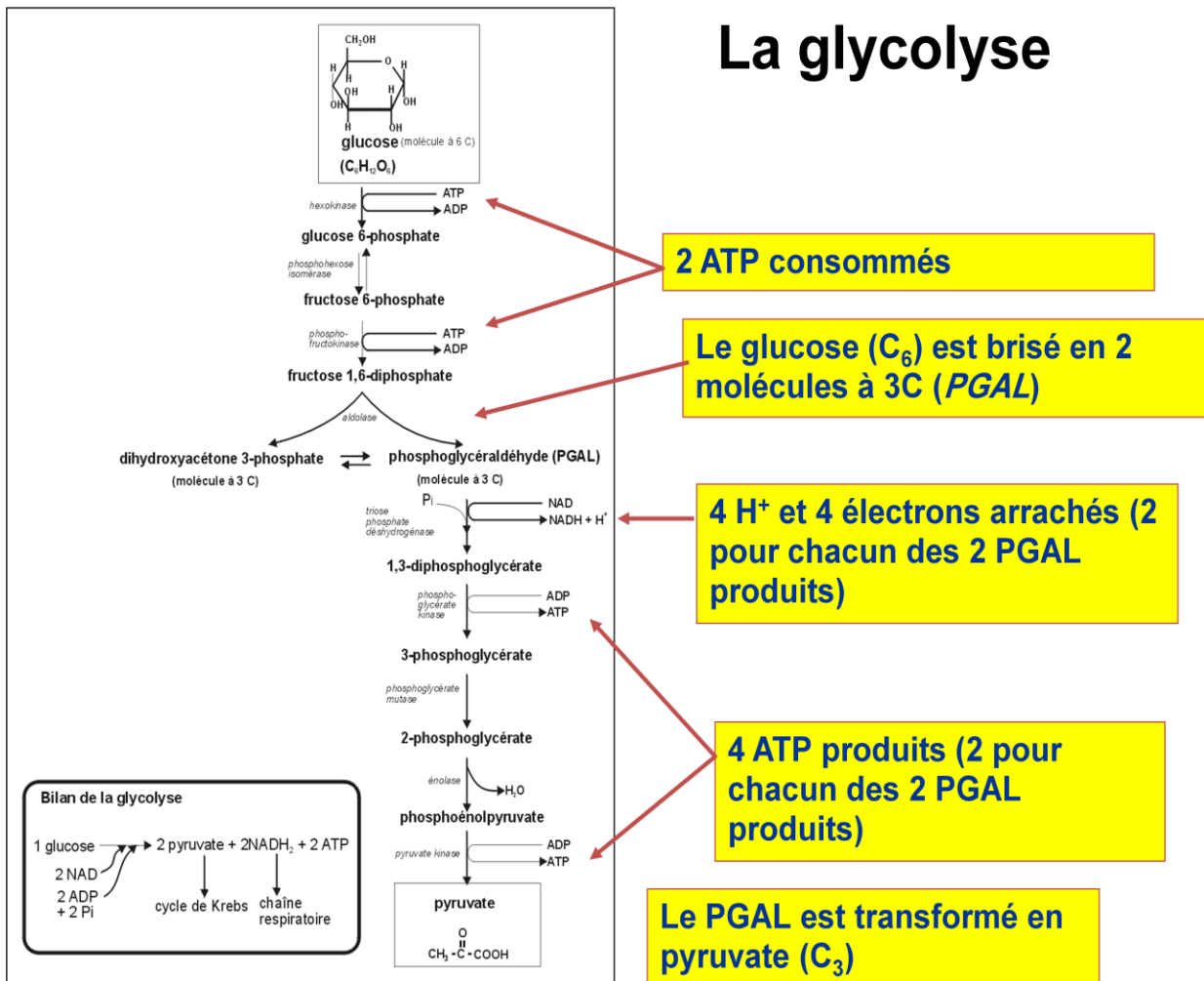
-le complexe ATP synthétase ou synthase utilise le gradient de protons pour produire de l'ATP, en effet, les protons passent de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale ce qui permet l'établissement d'une liaison de forte énergie entre l'ADP et un ion phosphate



C-le devenir des métabolites :

- l'ATP formé est stocké dans la matrice mitochondriale ou transporté dans l'espace intermembranaire par l'intermédiaire de l'antiport ADP/ATP, il traverse ensuite la membrane externe mitochondriale au travers des porines
- le CO₂ et l'eau traversent les 2 membranes de manière passive (diffusion simple)
- les métabolites du cycle de Krebs peuvent être exportés vers le cytosol pour d'autre synthèse en particulier celle des AA

III- Bilan énergétique total :

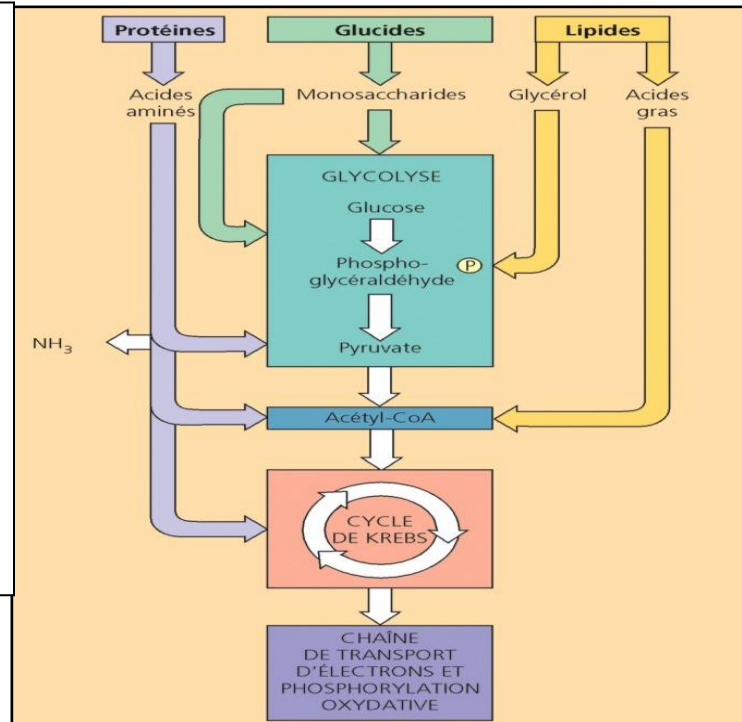
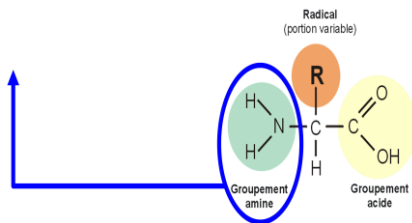


IV- Catabolisme des divers nutriments et élimination des déchets :

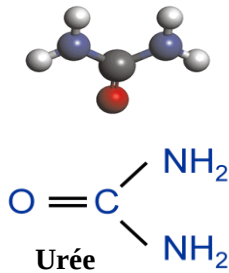
La cellule peut utiliser, comme source d'énergie :

- Les **monosaccharides**
- Les **triglycérides**
- Les **acides aminés**

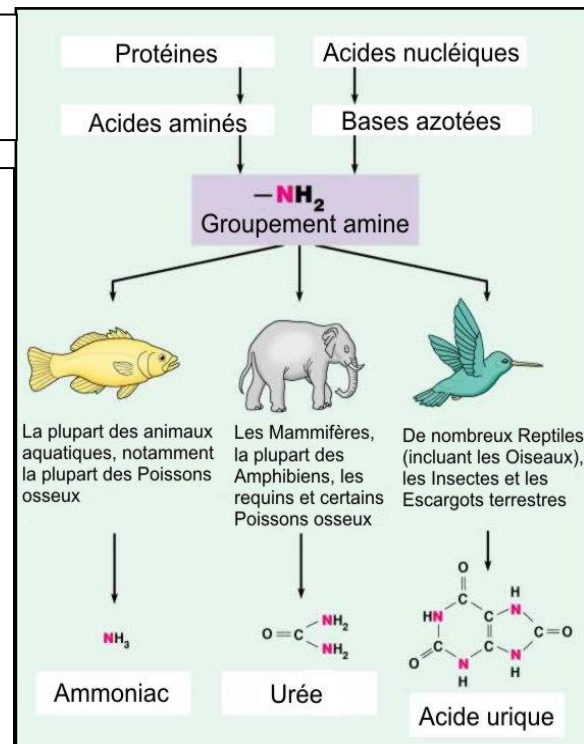
L'utilisation des acides aminés libère un déchet : **NH₃** (ammoniac)



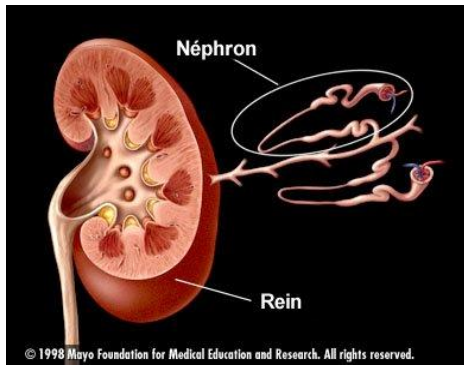
L'**ammoniac** est **toxique** et doit être éliminée de l'organisme.



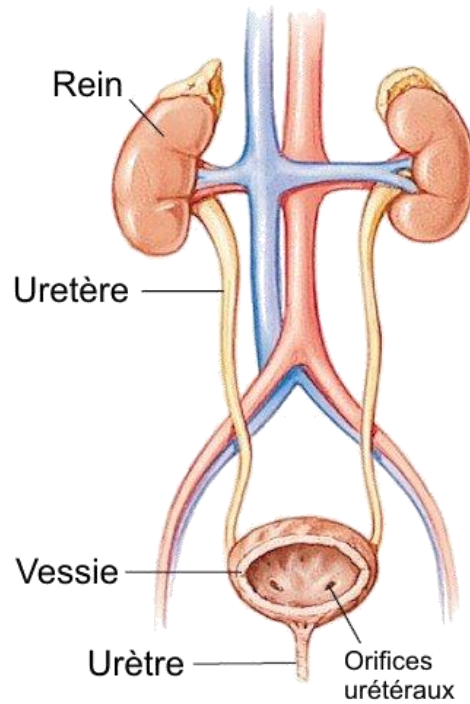
Contrairement à l'ammoniac ou à l'urée, l'**acide urique** est presque **insoluble** dans l'eau. Il peut être excrété comme une pâte semi-solide ce qui limite les pertes en eau. Par contre, sa production nécessite plus d'énergie (ATP) que celle de l'urée.



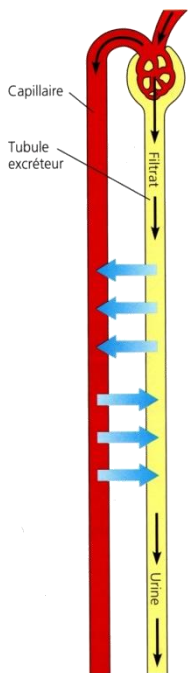
Chez les vertébrés, l'excrétion se fait surtout par les reins.



Chaque rein est formé de plus d'un millions de petits tubes : les néphrons



Les trois étapes de la formation de l'urine :



1. La **filtration** :

L'eau et presque toutes les substances qui y sont dissoutes (sauf les grosses protéines) passent du sang au néphron.

2. La **réabsorption** :

La plupart des substances qui ont été filtrées (surtout les substances utiles à l'organisme) retournent dans le sang. Les déchets sont peu réabsorbés.

3. La **sécrétion** :

Tout le long du néphron, des substances du sang passent dans le néphron (toxines, ions excédentaires surtout).

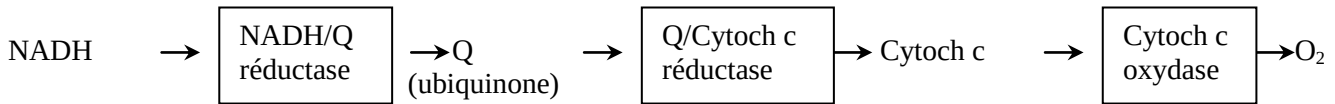
Le liquide demeurant dans le néphron constitue l'urine. Elle se déverse dans des canaux collecteurs qui l'acheminent à l'urètre.

V- Respirations chez les bactéries :

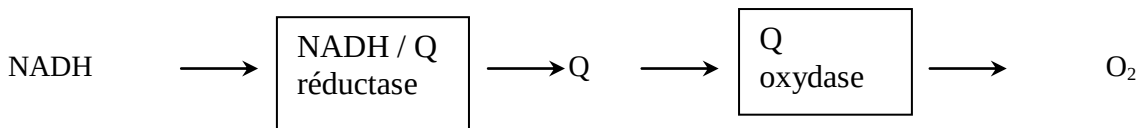
Chez les bactéries la chaîne de transfert d'électrons se trouve dans la membrane plasmique

Dans le cas des bactéries non photosynthétiques, les caractéristiques (structure, mécanisme) des chaînes sont semblables à celle de la membrane mitochondriale, par contre la nature et le nombre de complexe de même que la nature du donneur initial et de l'accepteur final d'é sont variés

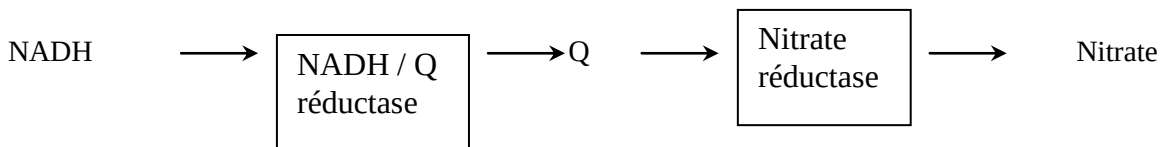
Paracoccus denitrificans :



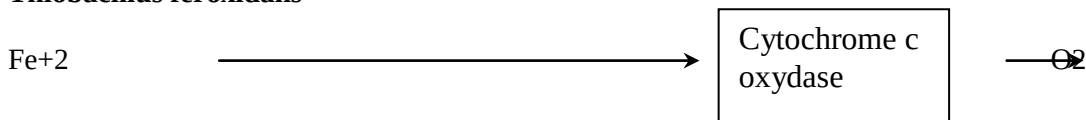
Eschérichia coli :



Eschérichia coli :



Thiobacillus ferrooxidans



-La chaîne de Paracoccus denitrificans est très semblable à celle de la mitochondrie

-Chez certaines souches d'Escherichia coli, le complexe Q / Cytochrome c réductase et cytochrome c oxydase sont fusionnés formant l'ubiquinone oxydase

-Pour d'autres Escherichia coli l'accepteur final n'est pas l'oxygène mais le nitrate, le cas des souches anaérobies

-Le donneur initial d'é dans la chaîne de thiobacillus ferrooxidans n'est pas un métabolite mais un ion réducteur

-Chez certaines bactéries le transfert d'é est couplé à un transport actif de Na+ à la place de H+ le cas de certaines bactéries marines

VI- D'autres fonctions de la mitochondrie :

Les mitochondries établissent des relations structurales et fonctionnelles étroites entre le RE et le cytosol dans la biosynthèse des stéroïdes, phospholipides et aa

1-Synthèse des hormones stéroïdes :

Fait intervenir plusieurs enzymes de la famille des cytochromes la plus importante est le cytochrome P450 situé dans la membrane mitochondriale interne. Le cholestérol provenant de l'alimentation ou des sites de stockage pénètrent du cytosol à la matrice grâce à des perméases, il subit une hydrolyse en prégnénolone celui ci passe en suite dans le REL pour être transformé en plusieurs types d'hormone stéroïde exp les oestrogènes

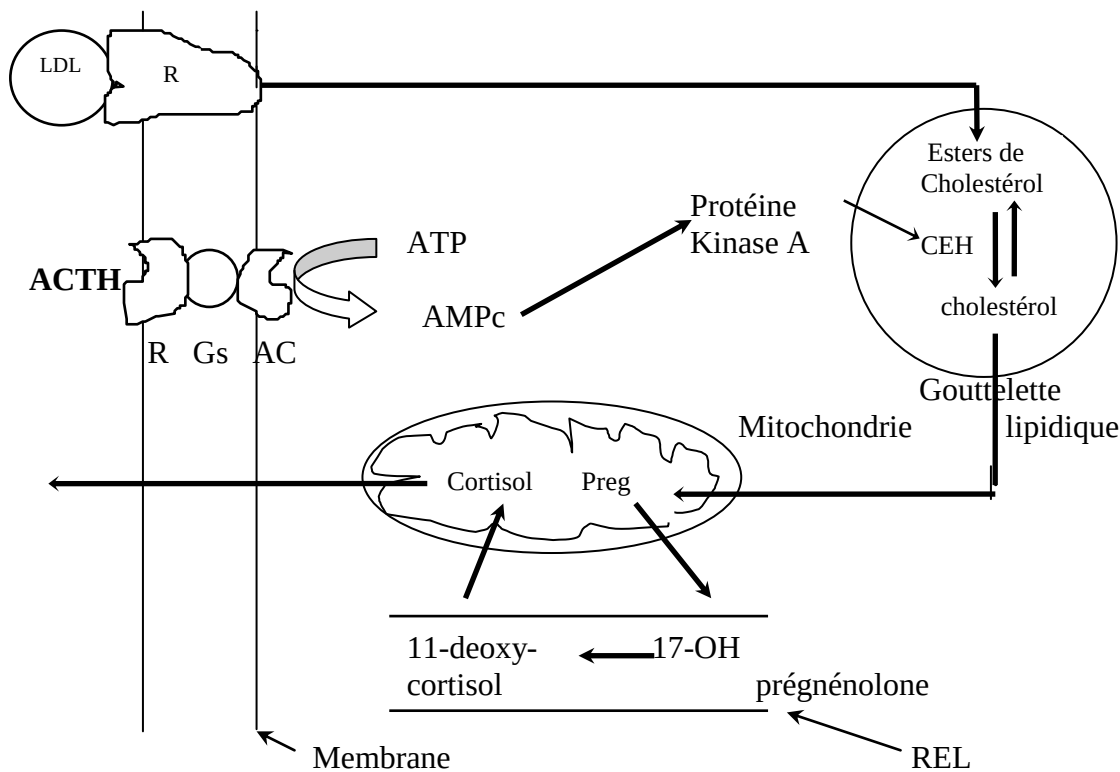


Figure : implication de la mitochondrie et du REL dans la synthèse des hormones stéroïdes.

REL : réticulum endoplasmique lisse; CEH : cholestérol ester hydrolase Preg : Prénénolone; Gs : Protéine G; AC : Adénylate cyclase

2- synthèse des phospholipides :

Les mitochondries coopèrent avec le RE pour la synthèse de phospholipides membranaires (phosphatidyl éthanamine et phosphatidylcholine) et de la partie phospholipidique des lipoprotéines qui seront ensuite exporter par le RE dans le milieu extracellulaire

3-synthèse d'acides aminés :

Certains des métabolites du cycle de l'acide citrique traversent la membrane mitochondriale et retournent vers le cytosol pour être utilisé pour la synthèse d'aa

exp 1 : oxaloacétate → méthionine, lysine
exp 2 : α céto glutarate → proline, arginine

VII _ Biogenèse des mitochondries :

A- les mitochondries possèdent un système génétique qui leur est propre :

1- l'DNA mitochondrial est différent de l'DNA nucléaire

- Il est circulaire comme l'DNA bactérien, il contient chez l'homme 16600 paires de bases
- Chaque mitochondrie en contient plusieurs copies de 5 à 10 selon les espèces
- Le code génétique mitochondrial est différent de celui de l'ADN nucléaire des eucaryotes, exp les mitochondries humaines lisent UGA comme un codon le tryptophane et non pas comme un signal stop comme c'est le cas du génome nucléaire

2- les produits du génome mitochondrial ne lui confèrent qu'une autonomie très partielle par rapport au génome nucléaire,

- Le génome mitochondrial contrôle la synthèse de l'ensemble des acides nucléiques et d'une partie des protéines nécessaires à la mitochondrie telle que certaines sous unités de la chaîne respiratoire.
- Les autres protéines mitochondriales sont synthétisées dans le cytosol par le génome nucléaire exp ARN polymérase et l'ADN polymérase ce qui rend la réplication et la transcription de l'ADN mitochondrial totalement dépendantes du génome nucléaire.

La majorité des lipides mitochondriaux sont aussi importés à partir du cytosol et du RE

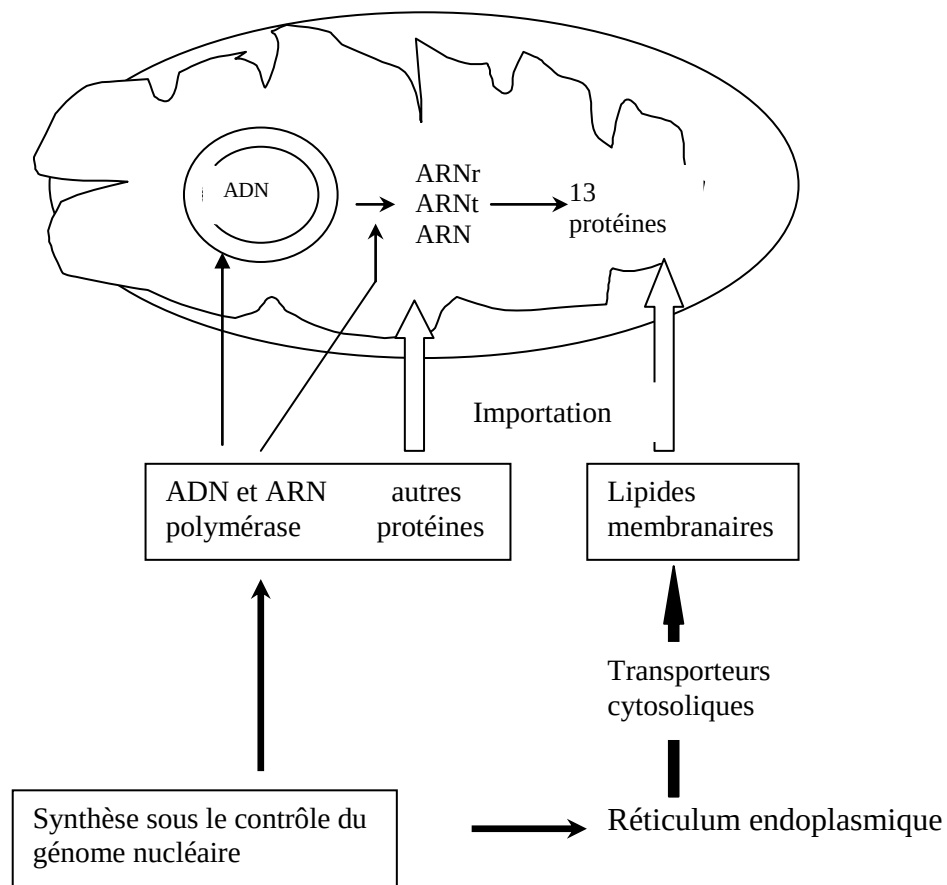


Fig : Semi **autonomie** mitochondriale

3- chez l'homme le **génome mitochondrial** est transmis par la **mère**

4- des **anomalies du génome mitochondrial** sont à l'origine de plusieurs **pathologies** humaines exp certaines maladies neuromusculaires

B- Origine des mitochondries :

1- elles proviennent de la **division** de **mitochondries préexistantes**, qui se produit de manière indépendante des divisions de la cellule

2- la **cellule exerce un contrôle de ses mitochondries**, leur nombre est constant, environ 1700 chez les hépatocytes, il peut augmenter lorsque la demande d'énergie augmente. Elles occupent un volume constant environ 22 % du volume **hépatocytaire**.

CROISSANCE

I- INTRODUCTION :

La croissance cellulaire résulte d'un double processus :

- un accroissement de la **masse protoplasmique** ou **hypertrophie cellulaire**
- une multiplication cellulaire ou **hyperplasie** cellulaire

La croissance cellulaire est un processus minutieusement contrôlé qui répond aux besoins spécifiques de l'organisme.

II- Les différents types de croissance :

1- Croissance **somatique** :

C'est la **croissance** de la taille de l'individu. Chez les **jeunes**, il se forme plus de **nouvelle** cellules qu'il n'en meurt, si bien que l'animal grandit. Chez l'adulte, la croissance cellulaire suffit juste à **remplacer** les cellules **perdues**.

a- Période **anténatale** :

- période **embryonnaire** : la croissance est **modeste**
- période **foetale** : caractérisée par une importante **accélération** de la croissance du **corps**

b- Période **postnatale** :

- **avant** la **puberté** : la croissance au cours de la première année de la vie est très **rapide** diminue par la suite pour atteindre un **plateau** qui va jusqu'à la poussée pubertaire
- **après** la **puberté** : à la puberté il se produit une accélération du rythme de croissance. La croissance chez la **fillette** est **plus précoce** mais elle est plus **rapide** chez le **garçon**

la croissance somatique est conditionnée par des **hormone** parmi lesquelles l'hormone de croissance **antéhypophysaire** (GH) jouant le rôle le plus important, les hormones **thyroïdiennes** (tyroxine), l'hormone corticosurrénale (**cortisol**), l'**insuline** et les hormone **sexuelles**.

2- Croissance **occasionnelle** :

Elle permet la **réparation des tissus** constitués de cellules qui normalement ne se divisent plus

a- **Régénération** :

L'**hyperplasie** régénératrice est l'aptitude que possède un organe à récupérer une masse normale après amputation d'une certaine partie de celle-ci, grâce à la **prolifération du tissu** restant
exp. 1 : l'**ablation** de 2/3 du **foie** est suivi d'une réparation rapide au bout de quelques jours
exp. 2 : l'**ablation** d'un **rein** entraîne également une **hypertrophie** compensatrice du rein restant qui peut doubler de taille. Il existe donc une **homéostasie tissulaire**

b- **Cicatrisation** :

C'est le **remplacement du tissu normal** détruit par une **agression** telle que des **plaies** ou des **brûlures**, par un tissu conjonctif fibreux, c'est donc une réparation et non une véritable régénération du tissu lésé

3- Croissance **constitutive** :

Elle concerne les tissus à **cellules labiles**, qui se divisent **sans cesse**, exp cellules de la **peau**, la **muqueuse intestinale**, l'épithélium **pulmonaire** et **viscéral**, et les tissus **hématopoïétiques**.

4- Croissance **tumorale** :

Parfois les mécanismes des multiplications cellulaires se **dérèglent** et la cellule commence à croître et se diviser de façon **incontrôlée** et **anarchique**, on parle alors de **néoplasie**. Il en résulte un clone de cellules indésirables pouvant atteindre des dimensions considérables. On observe **2** types de **néoplasie** :

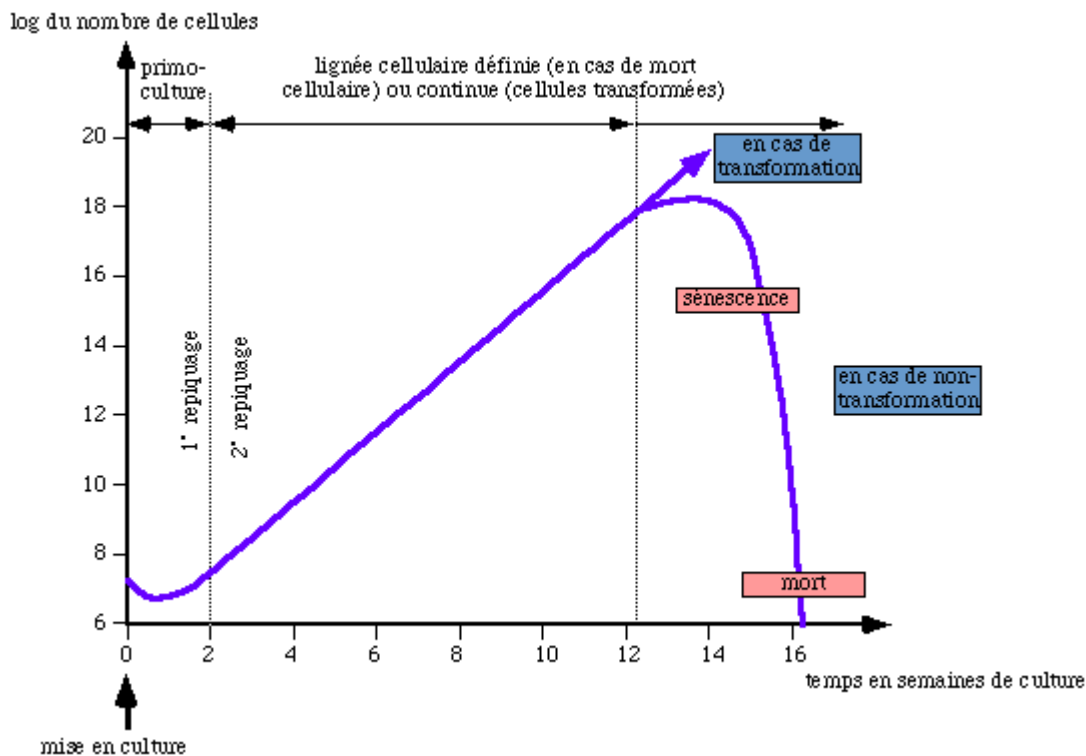
- la **néoplasie bénigne** = croissance limitée dans le temps et dans l'espace.
- la **néoplasie maligne** (**cancer**) = croissance illimitée, les cellules sont relativement indifférenciées (elles sont **anaplasiques**), elles ont la propriété de se déplacer et de coloniser un autre territoire de l'organisme. Ce cancer secondaire **constitue la métastase**

5- Croissance **cellulaire in vitro** :

C'est le maintien des **cellules vivantes in vitro**. On parle de culture de tissus ou culture cellulaire. Les plus étudiés sont les fibroblastes.

Un fragment de tissu est dissocié et placé dans un milieu de culture comportant tous les nutriments nécessaires et du sérum sanguin, on parle de culture primaire, au bout d'un certain temps la plupart des

cellules meurent, on effectue un **premier passage** (transfert des cellules vivantes dans un autre récipient) les cellules ayant subi avec succès le premier passage constituent la **lignée cellulaire primaire** après un certain nombre de passage, la majorité des cellules meurent, cependant certaines cellules peuvent apparemment être cultivées indéfiniment elles constituent alors une **lignée cellulaire établie ou continue**.



III- Facteurs régulateurs de la croissance cellulaire :

1-Growth factors ou facteurs de croissance polypeptidiques :

a- La **GH** et les **somatomédines** : La GH est une hormone synthétisée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse,

-action directe autant que facteur mitogène ou de croissance (augmentation de la synthèse de l'ADN et /ou de l'ARN)

-action indirecte sur l'incorporation de sulfate au niveau du cartilage (croissance des os) par l'intermédiaire de somatomédines. Ces substances sont désignées par le nom d'**IGF I** et **IGF II** (insulin-like-growth factor = facteur de croissance analogue à l'insuline) parce qu'ils miment le rôle de l'insuline. Les somatomédines sont synthétisées par le foie et les fibroblastes de nombreux tissus sous l'action de la GH.

b-**PDGF** : en absence du sérum sanguin, les cellules restent bloquées en phase Go/G1, le facteur en question a été retrouvé au niveau des plaquettes sanguines d'où le nom de PDGF (Platelet Derived Growth Factor)

c- **NGF** : C'est le facteur de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor), mis en évidence chez des embryons de poulet puis par la suite chez d'autres espèces.

d-**EGF** : c'est le facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor) mise en évidence dans le venin de serpent

g- **FGF** : Les extraits hypophysaires et cérébraux renferment un facteur mitogène puissant pour les fibroblastes en culture. Ce facteur a été appelé FGF (Fibroblast Growth Factor)

e- **Autres facteurs** : D'autres facteurs règlent l'expansion des différentes lignées sanguines, tels les lymphokines qui contrôlent la prolifération des lymphocytes. Certaines cellules malignes ne nécessitent plus de sérum pour leur maintien en culture. En effet, elles produisent elles mêmes leurs facteurs de croissances dont elles ont besoin exp le **TGF** (Transforming Growth Factor) analogue à l'EGF et l'**ODGF** (Ostéosarcoma Dérivé Growth Factor) = facteur de croissance dérivé du sarcome de l'os qui est analogue au PDGF

2- Polypeptides codés par les **oncogènes** :

a- Généralité :

Le **génome** du virus, **responsable du sarcome** du **poulet**, renferme un gène responsable du développement de cette **tumeur**. Un tel gène est appelé **oncogène viral** (gène du cancer), la protéine codée par ce gène est une phosphoprotéine. Une vingtaine de tels oncogènes ont ainsi été identifiés, correspondant chacun à un type donné de virus concérigène. On a montré également chez l'animal et chez l'homme l'existence **d'oncogènes cellulaires**.

b- Les **principaux oncogènes** :

src : oncogène du sarcome de **poulet**

myc : oncogène de la **myélocytomatose** aviaire

sis : oncogène du sarcome **simien**

ras : oncogène du sarcome de **rat**

erbB : oncogène de l'**érythroplastome** aviaire

Tous ces oncogènes existent en deux variantes, **virale** et **cellulaire**.

3- Relation **growth factor/oncogène** :

En comparant la séquence d'acides aminés de l'**oncogène sis**, une ressemblance a été retrouvée avec la séquence de la chaîne β du **PDGF** cette constatation implique que l'oncogène sis n'est rien d'autre qu'une partie du gène du PDGF. Un résultat analogue a été observé en analysant la séquence de la protéine codée par **erbB**, en effet, une quasi-similitude avec la séquence du récepteur membranaire de l'**EGF** a été trouvée. D'autres observations ont confirmé que les **peptides codés par les oncogènes**, et les **growth factors** ne sont qu'une **seule** et **même entité**

IV- Mécanisme moléculaire des facteurs de croissance :

1- **Growth factors** et **cycle cellulaire** :

a- La compétence et le point de restriction :

Si l'on fournit à une culture cellulaire (fibroblastes de souris) tous les nutriments nécessaires mais pas de sérum, le cycle cellulaire s'arrête en phase **G₀/G₁**. Ainsi la phase **G₁** peut être subdivisée en une **partie précoce sérum-dépendante** et une partie **tardive sérum-indépendante**. La limite entre les 2 est le point **R** ou **point de restriction**. Ce point se retrouve à 2 heures avant le début de la **phase S**. Pendant la première partie de la phase **G₁** la cellule devient compétente, cette compétence est liée à l'induction de la synthèse de certaines protéines spécifiques et ne s'observe pas en présence d'inhibiteurs de la synthèse protéique. La compétence est essentiellement due au **PDGF**, constituant normal du sérum sanguin

b- La progression :

Passé le point **R**, la cellule peut progresser jusqu'à la phase **S**, grâce à des **facteurs de progression**, parmi eux l'**IGF** qui semble jouer un rôle majeur.

2- Mécanisme moléculaire

La **stimulation** des cellules en culture (fibroblastes de souris) par **addition** de **PDGF** déclenche, après sa **fixation** sur son récepteur membranaire, les phénomènes suivants :

- **augmentation** des flux de Na^+ , K^+ et H^+

- **augmentation** du Ca^{++} cytosolique par immobilisation du Ca^{++} du RE

- **activation** de la **protéine kinase C** dont le rôle est de **phosphoryler** les protéines au niveau des radicaux **sérine** et **thrénine**

- **augmentation** de l' AMP_c

Cette série de phénomènes se déroule au niveau de la **membrane plasmique** et le **cytosol**

Au contraire du **PDGF**, certains autres facteurs n'entraînent qu'une partie de ces phénomènes et doivent donc être administrés de façon combinée afin d'obtenir la séquence complète, ces facteurs agissent donc en **synergie**

L'un des mécanismes par lequel l'**action mitogène** des **growth factors** peut s'exercer consiste en la **phosphorylation** des histones. Un certain nombre de protéines codées par les oncogènes ont également une activité **protéine-kinase**, mais elle porte sur des résidus **tyrosine**.

LA DEFENSE CELLULAIRE

I- Introduction :

Le système immunitaire des vertébrés permet de :

- différencier le soi du non-soi (**pathogène** ou non)
- produire des cellules et des molécules qui se lient aux agents étrangers (**antigène**) pour provoquer leur élimination **chimique** et **cellulaire**
- produire constamment un système de surveillance et d'élimination des agents du non-soi

II- Organisation du système immunitaire :

Le système immunitaire des vertébrés est un ensemble fonctionnel de tissus, **cellules** et **molécules**

A- les organes :

1- la moelle osseuse :

C'est le **principal organe** hématopoïétique de l'organisme. Il **produit des précurseurs des érythrocytes**, des **leucocytes** et des **monocytes**, il produit également des **précurseurs des lymphocytes** qui ne se différencient pas complètement dans la moelle osseuse, ils sont déversés dans le sang et se différencient dans les organes lymphoïdes, classés en deux : les organes lymphoïdes I aire et les organes lymphoïdes II aire

2- Organes lymphoïdes I aire ou centraux :

C'est le **lieu de production des lymphocytes B** et **T immatures** sans stimulation antigénique, il existe un organe pour chaque type cellulaire

* chez tous les vertébrés, l'organe lymphoïde I aire des lymphocytes **T** est le **thymus**, constitué d'une zone périphérique appelée cortex et une zone centrale ou interne appelée médullaire. Cet organe augmente de taille dès la naissance, se stabilise à la puberté puis involue et sa fonction devient très faible à la vieillesse. L'acquisition de la fonction T dans le thymus est engendrée par différenciation de ces cellules sous l'effet de plusieurs **hormones thymiques**

* l'organe lymphoïde I aire des lymphocytes **B** chez les mammifères est la **moelle osseuse** (B pour Bone marrow) et chez les oiseaux c'est la Bourse de fabricius

3- Organes lymphoïdes II aire ou périphériques :

La **maturation** des lymphocytes **B** et **T** s'effectue par stimulation antigénique dans les organes lymphoïdes II aire qui sont :

- la **rate**
- les **gonglions** lymphatiques
- les **amygdales**
- plaque** de Peyer
- appendice**

B-Les cellules :

Trois types de cellules principales participent à l'élaboration d'une **réponse immunitaire humorale** et **cellulaire**

1-les lymphocytes B :

Interviennent dans l'**immunité humorale**, ces cellules et plus particulièrement les plasmocytes, stade final de différenciation des cellules **B** produisent des **anticorps** qui sont des **immunoglobulines** destinées à détruire les **antigènes**

Les étapes de la **maturation** des lymphocytes se déroulent presque entièrement dans la moelle osseuse. La différenciation se fait en 2 étapes :

-**étapes initiales** : dans la **moelle osseuse**

Cellule souche → précurseur B (réarrangement des gènes) → Pré-B (synthèse des Ig cytoplasmiques) → B immature (synthèse des Ig de surface) → Cellule B mûrs (capable d'interagir avec l'antigène)

-étapes finales : se déroule dans les **organes périphériques**, les lymphocytes B se différencient en **plasmocytes** qui synthétisent et sécrètent les immunoglobulines (**anticorps**), cette étape dépend du **contacte** de la cellule **B** avec l'**antigène**, elle dépend également des **interleukines**, substances produites par plusieurs types de cellules immunitaires.

2-les lymphocytes T :

Issus de la différenciation intrathymique sous l'effet de plusieurs **facteurs** thymiques :

- la **thymosine** α -1
- la **thymopoeitine**
- le facteur **humoral thymique**
- le facteur thymique sérique = **thymuline**

Les étapes de la différenciation sont les suivantes :

Cellule souche $\longrightarrow$ précurseur T $\longrightarrow$ thymocyte $\longrightarrow$ cellule T immature $\longrightarrow$ cellule T mûre
en contactes de l'antigène, les cellules T mûre se différencient en deux types de cellules T :

* Cellules T régulatrices :

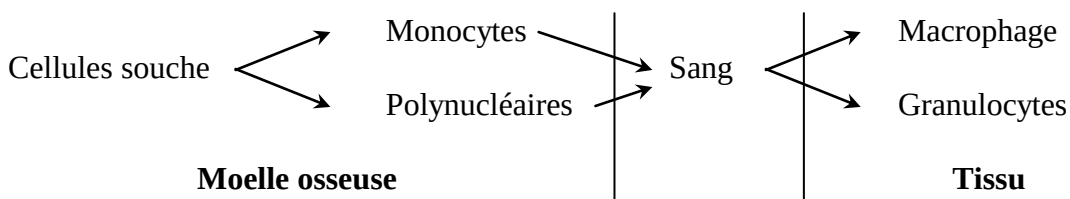
- Les cellules helper (**Th**) ou auxiliaire contenant des protéines membranaire dites **CD4**
- Les cellules **Ts** (suppressive)

* Cellules T effectrices :

- Les cellules cytotoxiques (**Tc**) contenant des protéines membranaire dites **CD8**
- Les cellules T **mémoire**

3- Les cellules phagocytaires :

Les plus importantes sont les **macrophages** et les **granulocytes** qui interviennent dans l'immunité **non spécifique**.



C- Les molécules de l'immunité :

Plusieurs molécules interviennent dans le but d'éliminer l'agent étranger :

- les **anticorps** A D E G M
- les **interleukines** appelés également les **cytokines**
- les **interférons**
- les **molécules** du complément de **C1** à **C9** synthétisés par l'**intestin**, le **foie** et la **rate**. Ces protéines sont **activées** soit par l'antigène ou par le complexe **antigène-anticorps**.

III- Mécanisme de défense de l'organisme :

Les mammifères possèdent **3 lignes** principales de **défense** contre les **agents pathogènes** : **protection superficielle**, les réponses cellulaires **non spécifiques** et les réponses **spécifiques**

1-Réactions de protection superficielle :

La **peau** constitue la première ligne de défense, elle est **imperméable** à la plupart des **micro-organismes**.

-la **conjonctive** et la **muqueuse** buccale sont protégées par diverses substances **antibactériennes** en particulier les lysozymes sécrétés dans les **larmes** et la **salive**.

-le tractus respiratoire protégé par le **mucus**, déplacé grâce aux battements des cils.

-le maintien d'un milieu **acide** de l'**estomac**, le vagin et la peau **inhibe** la croissance bactérienne.

Quand ceci ne suffit pas à empêcher l'accès et la destruction de l'agent pathogène, 2 autres types principaux de mécanismes de défenses sont mis en œuvre, réponse non spécifique et réponse spécifique.

2- Réponse cellulaire non spécifique :

Certaines bactéries sont détruites directement par les cellules **phagocytaires** du tissu conjonctif après lésion de la surface épithéliale. Les infections virales induisent la sécrétion des interférons qui sont des

substances antivirales sécrétées par certaines cellules du système immunitaire.

De nombreux agents pathogènes provoquent une réaction **inflammatoire aiguë** c'est une réponse qui implique un changement local dans le flux sanguin et l'attraction vers ce site des cellules phagocytaires. **Les étapes sont les suivantes :**

- **Dilatation des capillaires sanguins** d'où gonflement tissulaire
- **Chimiotactisme**: c'est l'attraction des cellules phagocytaires vers le site d'infection par les substances chimiotactiques
- **Phagocytose** : c'est la destruction de l'agent étranger par **phagocytose**, cette phagocytose est améliorée par les molécules du complément appelées les opsonines responsables du phénomène d'opsonisation. En effet le complément **C3** activé par l'antigène se divise en C3a et b celui-ci se fixe sur la membrane des cellules étrangères, le complexe **Ag-Ac-Complément** s'adhère à la cellule phagocytaire pour faciliter le phénomène de phagocytose
- Les **9 compléments** peuvent se lier et forment un complexe lytique qui entraîne la mort du microbe par perforation de la membrane
- **Réparation tissulaire** : les fibroblastes de la région lésée, se divisent activement et sécrètent du collagène pour former un tissu cicatriciel.

3- Réponse cellulaire spécifique :

a- Reconnaissance :

La première fonction de ce système immunitaire spécifique est de **reconnaître l'agent pathogène** et produire une réponse de destruction par 2 mécanismes : réponse immunitaire **humorale** et **cellulaire**. Ces mécanismes nécessitent la reconnaissance de l'antigène, les **sites** de reconnaissance qui se trouvent sur l'antigène sont dits les **épitopes**. Les cellules **responsables** de cette **reconnaissance** sont dites les **CPA** (cellule présentatrice d'antigène), qui sont les **macrophages** et parfois les **lymphocytes B**, ces cellules présentent l'antigène fixé à des protéines membranaires qu'on appelle les **CMH** (complexe majeur d'histocompatibilité) ou HLA chez l'homme, c'est grâce à ce complexe que l'organisme accepte ou rejette la greffe.

Ces **CMH** sont classés en 2 : - les molécules de la classe **I**, présentent l'**antigène** aux **LTc**
- les molécules de la classe **II**, présentent l'**antigène** au **LTh**.

b- Réponse immunitaire humorale :

C'est un mécanisme qui conduit à la **production d'immunoglobulines** qui se lient à l'Ag et entraîne son élimination, les étapes sont les suivantes :

- la **présentation** de l'Ag par les CPA au lymphocyte B
- **activation** de ces cellules qui commencent à sécréter l'interleukine 1 (IL1)
- les **IL1** stimulent la division des LTh qui deviennent sécréteur de l'IL 2, 4 et 5
- les **LB** rentrent en contact avec l'antigène capté et traité par les macrophages
- ils subissent également l'**action** des interleukines 4 et 5 sécrétés par les LTh, les LB se transforment en plasmocytes sécréteurs d'anticorps en particulier les Ig G
- certains **lymphocytes** restent dans les tissus lymphoïdes tant que cellules à mémoire.
- les **anticorps** sécrétés se lient aux antigènes formant un complexe qui sera détruit par phagocytose
- le **complexe** anticorps-antigène active les protéines du complément qui stimulent la phagocytose de ce complexe
- le **complexe** peut attirer les neutrophiles et agit comme des substances chimiotactiques

c- Réponse immunitaire cellulaire :

C'est un **mécanisme de coopération** entre les LT auxiliaires activés et les LTc. En effet, les LTh activés par l'antigène sécrètent l'**IL2** qui **transforment** le **pré-LTc** en **LTc**, celui-ci se lie à la membrane de la cellule cible (cellule infectée) et entraîne la cytolyse, traduite par l'entrée d'eau jusqu'à destruction de la cellule.

Remarque : on peut avoir un effet cytotoxique direct sur les cellules infectées par les cellules tueuses ou cellule K qui apparemment ne sont ni des LB ni des LT.

SIDA

I- Définition :

Syndrome d'Immuno- Déficience -Acquise ou **AIDS** = **Acquired Immune Deficiency Syndrome**.
C'est un syndrome qui empêche le fonctionnement normal des lymphocytes, il se manifeste par un ensemble de maladies dues à la destruction du système immunitaire.

II- Cause du SIDA :

Le dysfonctionnement du système immunitaire est due à un agent infectieux qui est un rétrovirus appelé **HIV** (**H**umman **i**mmuno-**d**eficiency **v**irus) découvert en 1983, la transmission du virus se fait par voies sanguine ou sexuelle. Il existe plusieurs souches virales distinctes (au moins 2) qui ne répondent pas au même vaccin.

III- Origine du virus :

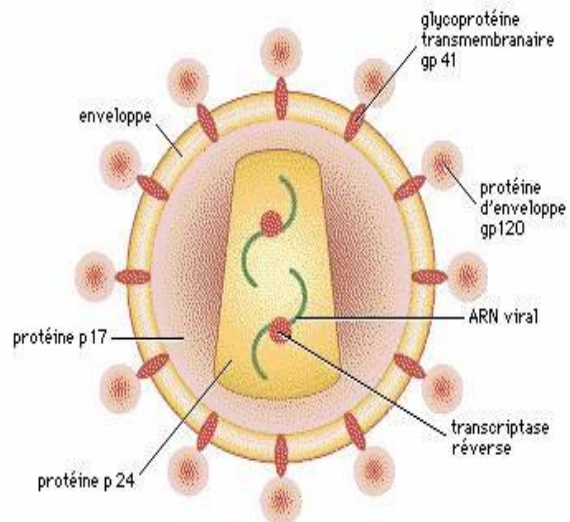
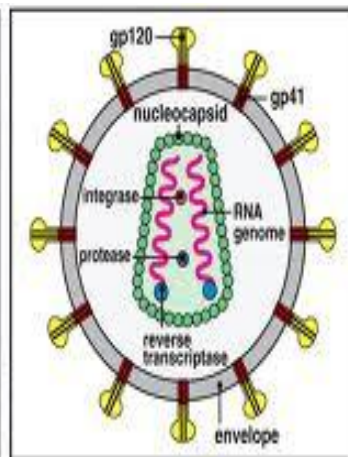
Son origine n'est pas connue avec certitude mais il dérive peut être d'un virus de singe africain.

IV- Structure du virus (voir schéma) :

Il a une forme sphérique, entouré d'une capsid contenant la protéine **P24**, à l'intérieur de ce virus existe 2 brins d'ARN associés aux enzymes virales essentiellement l'ARN transcriptase. La capsid est entourée d'une matrice protéique **P17**, elle-même entourée d'une enveloppe formée d'une double couche lipidique, contenant des protéines externes **Gp 120** et d'autres protéines transmembranaires **Gp 41**.



Figure 11-21 Immunobiologie, 6/e. © Garland Science 2005



V- Mécanisme d'infection (voir schéma) :

- lors de la première infection, les virus libres dans le sang déclenchent la production d'anticorps
- le virus s'accroche par la suite par l'intermédiaire de la protéine **Gp 120** aux cellules essentiellement les **LTh** au niveau des récepteurs protéiques **CD4**, ce virus peut infecter les monocytes et les macrophages.
- la pénétration du virus dans la cellule provoque la rupture de la capsid et la libération de l'ARN viral dans le cytosol
- l'ARN viral est transcrit en ADN viral par l'intermédiaire de la transcriptase inverse et devient des provirus qui s'insèrent au chromosome cellulaire
- les provirus restent soit dormant pendant des périodes variables de quelques mois à 10 ans, les individus porteurs sont sains d'où le nom de séropositivité donné aux individus porteurs de ce germe dormant
- soit il démarre un mécanisme de transcription d'ARN viraux puis de protéines virales qui s'assemblent et entourent l'ARN viral formant plusieurs virions.
- cette réplication virale à l'intérieur de la cellule et la libération de ces nouveaux virus entraîne la mort des **LTCD4** ou **LTh**
- les virions libérés peuvent infecter d'autres cellules **LTh**

-le stade de disparition totale des **LT CD4** constitue formellement le SIDA, le patient souffre et meure car il ne peut plus faire face même aux simples maladies.

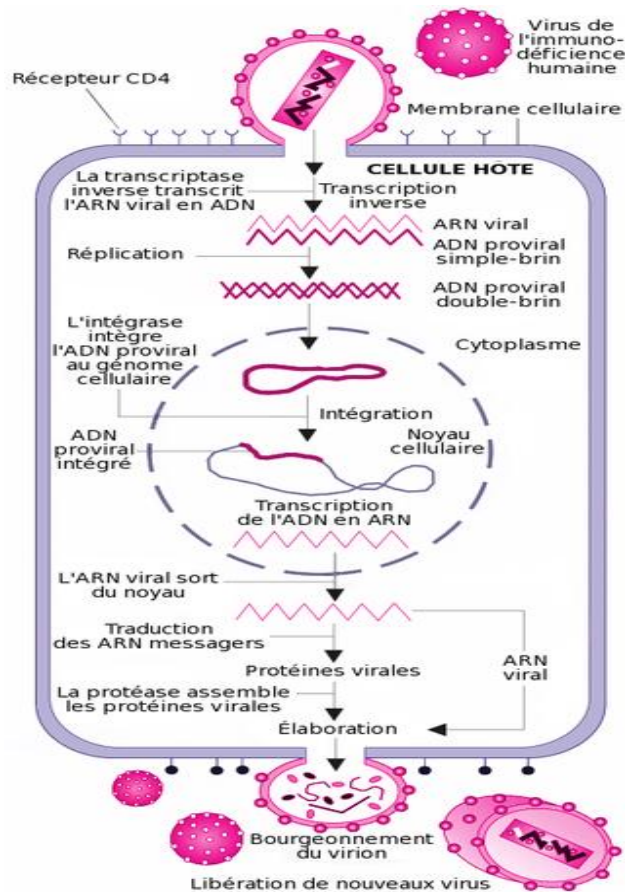
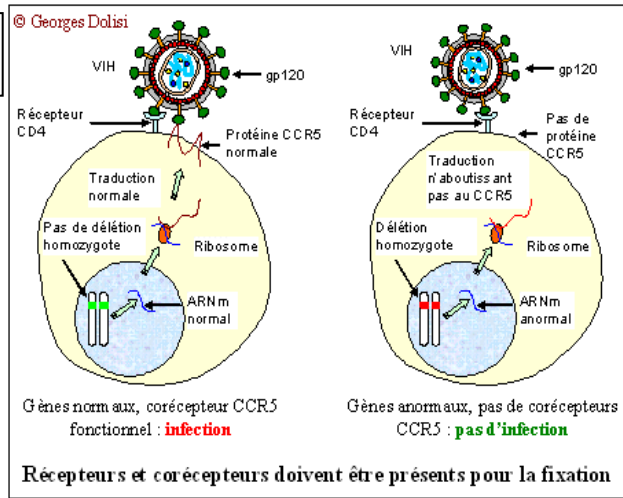
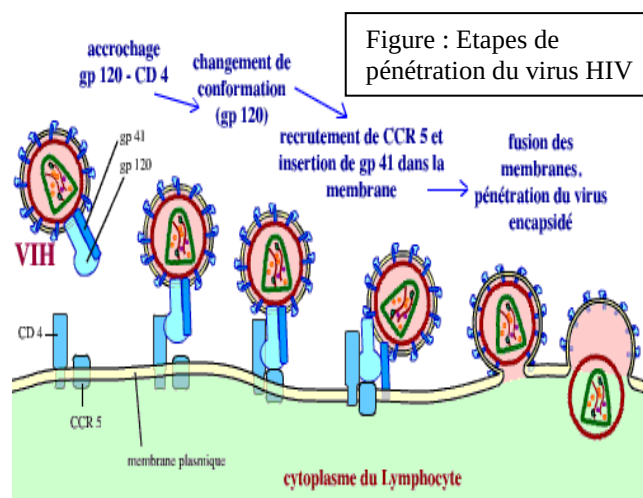
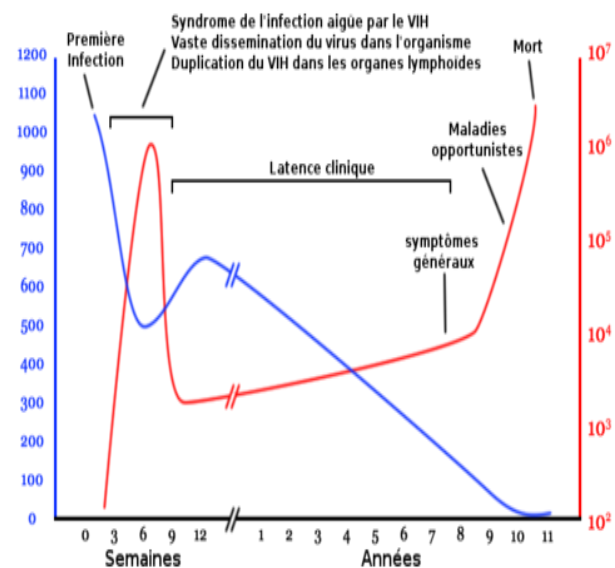


Figure : Etapes d'entrée et de reproduction virale à l'intérieur du LTh



VIEILLISSEMENT ET LA MORT CELLULAIRE PROGRAMMEE

I- Mort cellulaire programmée :

Pendant le **développement** d'un individu jusqu'au stade adulte, chaque organe se forme grâce à la **multiplication des cellules** et à leur différenciation. Souvent la prolifération cellulaire aboutit à un excès de cellules qui sera ensuite détruit pour permettre la régulation de l'**homéostasie** cellulaire (équilibre entre prolifération et mort cellulaire). Au cours de ce développement certaines cellules meurent spontanément, des cellules normales pouvaient donc disparaître en absence apparente de facteurs déclenchants, ce phénomène est appelé **apoptose**.

Certains **gènes** qui participent activement à la régulation du cycle cellulaire sont largement impliqués dans ces processus de **mort cellulaire** programmée qui se déclenche lorsque les voies de stimulation par les facteurs de croissance sont abolies ou perturbées. En effet, la disparition de groupes cellulaires au cours du processus d'embryogenèse est un phénomène fréquent, exp lorsque les **motoneurones** ont établi des **synapses** avec leur cellules cibles, on constate rapidement la mort d'un grand nombre d'entre eux qui est le résultat d'un défaut de certains facteurs de croissance au niveau de leur synapse.

Chez l'adulte, certaines autres cellules ont une **durée de vie déterminée physiologiquement** et elles sont **remplacées immédiatement** par des **cellules** plus **jeunes**

Hématies : 120 j

Entérocytes : 3 j

Les cellules calciformes : 6 j

1- l'apoptose : Phénomène physiologique qui peut toucher une **cellule isolée** ou un **groupe cellulaire**.

Les **phénomènes observés** :

1-**diminution** de la quantité d'**ADN**

2-**fragmentation** de l'**ADN** qui est coupé en brins d'environ 165 paires de bases par l'endonucléase calcium dépendantes

3-la **chromatine se condense** en formant des **paquets périphériques**

4-le **cytoplasme se condense**

5-les **organites** (exp mitochondries et les ribosomes) conservent leur **morphologie** ainsi que leur **fonction**

6-le **cytosquelette** forme un **réseau insoluble** autour des lysosomes et du RE empêchant leur rupture ce qui évite les **réactions inflammatoires**.

7- les **récepteurs membranaires** sont **modifiés**, les pompes ATP dépendantes sont activées, les ions **Na⁺** **sortent** de la cellule ce qui entraîne une **fuite d'eau intracellulaire**

8-la **membrane plasmique** s'**invagine** par endroit, la **cellule** se **fragmente** en corps **apoptiques** qui seront **phagocytés** par les macrophages.

2- la nécrose : Certaines **mort cellulaire** sont dues aux modifications délétères survenant au voisinage de la cellule et qui conduisent à la mort cellulaire ce phénomène est dit **nécrose**, il peut **toucher** plusieurs **cellules** parfois différentes les unes des autres, parmi les causes :

-phénomène d'**hypoxie**

-augmentation ou diminution de la **T°** locale

-action de diverses **toxines**

-**rayonnement** X ou UV

Les **phénomènes observés** au cours de la nécrose sont:

-les **organites** deviennent **non fonctionnels**

- les **lysosomes** libèrent leur contenus (**hydrolases**) dans le cytosol d'où réactions inflammatoires

-le **noyau** se **fragmente**

-les **mitochondries gonflent** et perdent leurs crêtes

-la **membrane** devient **imperméable**

-les **macrophages phagocytent** les débris **cellulaires**

II- Le vieillissement : C'est une **régression** généralisée des capacités physiologiques des organes due à des gènes de vieillissement, parmi les causes du vieillissement :

-altérations progressive des **gènes**

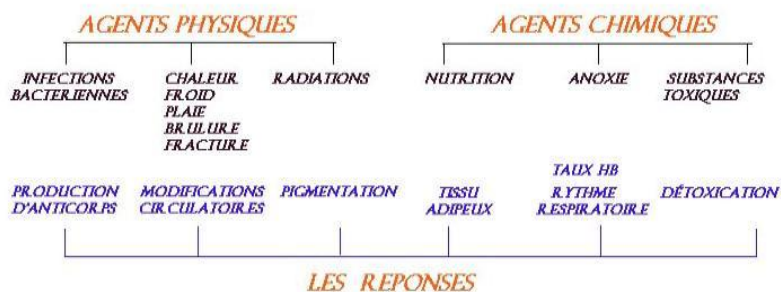
-le **cycle mitotique** se ralentit donc la capacité de synthétiser de l'**ADN régresse**, les erreurs de transcription sont nombreuses ce qui modifie la conformation normale des enzymes ainsi que leurs activités, le métabolisme cellulaire est perturbé, mitose anormale

-les **radicaux** libres agissent en oxydant divers constituants cellulaires (protéines, phospholipides membranaires) d'où perméabilité sélective modifiée, l'activité enzymatique altérée.

Les mécanismes hasardeux du vieillissement.

Ou Les causes aléatoires ou stochastiques.

A MACRO ACCIDENTS.



B MICRO ACCIDENTS

Ruptures de Structures Moléculaires

(Concentrations locales d'Energie +++)

